

**Synthese, Struktur und Eigenschaften  
funktionalisierter cyclischer Endiine  
und Untersuchung elektronischer  
Substituenteneffekte auf die  
Bergman-Cyclisierung acyclischer Endiine**



**Dissertation**

zur Erlangung des Grades eines

Doktors der Naturwissenschaften

(Dr. rer. nat.)

der Naturwissenschaftlichen Fakultät IV

– Chemie und Pharmazie –

der Universität Regensburg

vorgelegt von

**Michael Klein**

aus Stade

**2003**

Prüfungsvorsitz:

Prof. Dr. W. Wiegrebe

1. Prüfer:

Prof. Dr. B. König

2. Prüfer:

Prof. Dr. O. Reiser

3. Prüfer:

Prof. Dr. A. Buschauer

eingereicht am:

23.05.2003

Prüfung am:

20.06.2003

Teilergebnisse aus dieser Arbeit wurden mit Genehmigung der Naturwissenschaftlichen Fakultät, vertreten durch den Betreuer der Arbeit, in folgenden Beiträgen vorab veröffentlicht:

**Publikationen:**

B. König, W. Pitsch, M. Klein, R. Vasold, M. Prall, P. R. Schreiner *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 1742 – 1746.

**Tagungsbeiträge:**

*Summer School Medicinal Chemistry: Molecular Recognition, Ligand-Receptor-Interactions* (15.09. – 18.09.2002), Regensburg, Deutschland.

*1999 Annual Meeting der Royal Society of Chemistry UK Macrocycles and Supramolecular Chemistry Group* (06.01. - 08.01.1999), Guilford, Großbritannien.



Die vorliegende Arbeit wurde von März 1998 bis September 1999 am Institut für Organische Chemie der Technischen Universität „Carolo-Wilhelmina“ zu Braunschweig und von Oktober 1999 bis Januar 2003 am Institut für Organische Chemie der Universität Regensburg unter der Leitung von Prof. Dr. Burkhard König angefertigt.

Besonders herzlich möchte ich mich bei Prof. Dr. Burkhard König für die Überlassung des Themas, die zahlreichen Anregungen und Diskussionen sowie die stete Förderung dieser Arbeit bedanken.



*meiner Familie*





## Inhaltsverzeichnis

<b>A</b>	<b>Einleitung</b>	<b>1</b>
	<b>1 Elektronische Substituenteneffekte auf die <i>Bergman</i>-Cyclisierung von Endiinen</b>	<b>1</b>
	1.1 Substitution der terminalen Alkinposition	4
	1.2 Substitution der Vinylposition	9
	1.3 Benzanellierung	11
	1.4 Heteroaren-Anellierung	16
	1.5 Austausch von Kohlenstoff durch Heteroatome	18
	1.6 Zusammenfassung	20
	1.7 Literatur und Anmerkungen	22
<b>B</b>	<b>Hauptteil</b>	<b>27</b>
	<b>2 Carbonylsubstituierte Endiine</b>	<b>27</b>
	2.1 Einleitung	27
	2.2 Synthese der Verbindungen	28
	2.3 Untersuchung der Eigenschaften	31
	2.4 Zusammenfassung	33
	2.5 Experimenteller Teil	33
	2.5.1 Allgemeines	33
	2.5.2 Darstellung der Verbindungen	35
	2.6 Literatur und Anmerkungen	38
	<b>3 Nitroendiine</b>	<b>40</b>
	3.1 Einleitung	40
	3.2 Synthese der Verbindungen	40
	3.3 Untersuchung des Nitroendiins mit Hilfe der DSC	48
	3.4 Zusammenfassung	51
	3.5 Experimenteller Teil	52
	3.5.1 Allgemeines	52
	3.5.2 Darstellung der Verbindungen	53
	3.6 Spektrenanhang	57
	3.7 Literatur und Anmerkungen	60

<b>4 Stickstoffsubstituierte Endiine</b>	63
4.1 Einleitung	63
4.2 Synthese der Verbindungen	64
4.3 Untersuchung der Eigenschaften	78
4.4 Zusammenfassung	84
4.5 Experimenteller Teil	85
4.5.1 Allgemeines	85
4.5.2 Darstellung der Verbindungen	86
4.6 DSC-Diagramm	95
4.7 Spektrenanhang	96
4.8 Literatur und Anmerkungen	101
<b>5 Zehngliedrige, hochfunktionalisierte Endiine</b>	104
5.1 Einleitung	104
5.2 Synthese der Verbindungen	106
5.3 Untersuchung der Eigenschaften	124
5.4 Untersuchung des Einflusses der synthetisierten Endiine auf das Wachstum der Brustkrebszelllinie MDA-MB-231	133
5.4.1 Durchführung des Zelltests	133
5.4.2 Einfluß der Endiine auf das Zellwachstum – Auswertung des Zelltests	135
5.5 Versuch der Darstellung von funktionalisierten Zehnringendiinen durch Keto-Enol-Tautomerie	141
5.6 Zusammenfassung	145
5.7 Experimenteller Teil	146
5.7.1 Allgemeines	146
5.7.2 Röntgenstrukturanalyse	148
5.7.3 Darstellung der Verbindungen	148
5.8 Spektrenanhang	162
5.9 Literatur und Anmerkungen	176
<b>C Zusammenfassung</b>	183
<b>D Abkürzungsverzeichnis</b>	186

## A Einleitung

### 1 Elektronische Substituenteneffekte auf die *Bergman*-Cyclisierung von Endiinen

Die natürlich vorkommenden Antibiotika Esperamicin A<sub>1</sub><sup>1</sup> (siehe Abb. 1), Calicheamicin  $\gamma_1^{1,2}$  (siehe Abb. 2) und Dynemicin A<sup>3</sup> (siehe Abb. 3) besitzen alle eine cyclische Endiinstruktur. Durch Angriff eines Nucleophils wird eine *Bergman*-Reaktion ausgelöst, die zu benzoiden Diradikalen führt. Diese Radikale können Wasserstoffatome aus der DNA entfernen, was diese zerstört und schließlich zum Zelltod führt.<sup>4</sup>

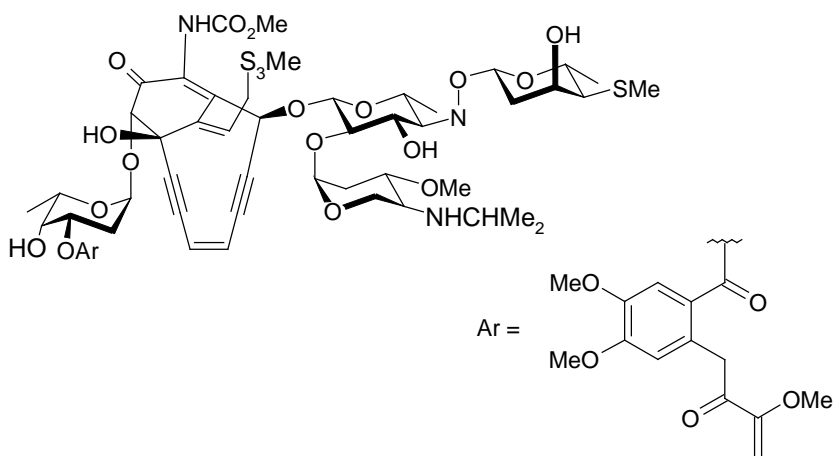


Abbildung 1: Esperamicin A<sub>1</sub>.

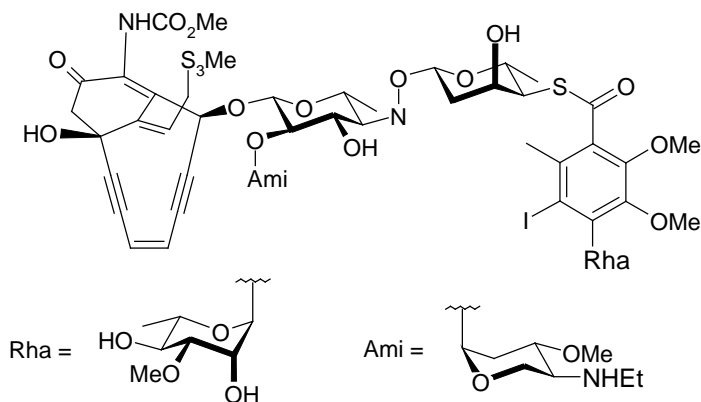
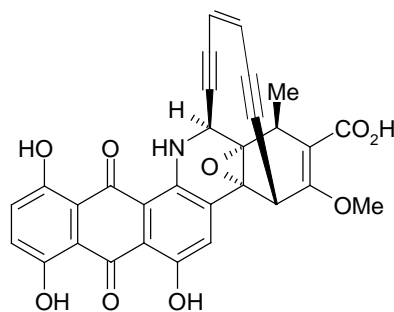
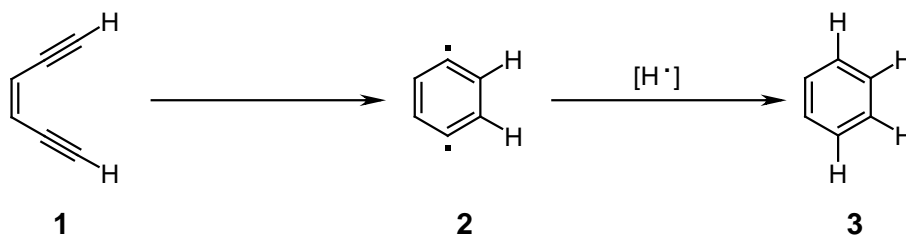


Abbildung 2: Calicheamicin  $\gamma_1^I$ .



**Abbildung 3:** Dynemicin A.

*Bergman* zeigte, daß die thermische Cyclisierung von (Z)-1,5-Hexadiin-3-en **1** zum *p*-Didehydrobenzol (*p*-Benzin) **2** führt, aus welchem nach Wasserstoffabstraktion Benzol entsteht.<sup>5</sup> Bei Raumtemperatur ist die Reaktion zum Diradikal eine endergonische Reaktion und findet daher nur bei hohen Temperaturen statt ( $t_{1/2} = 1$  h bei 155°C).<sup>6</sup>

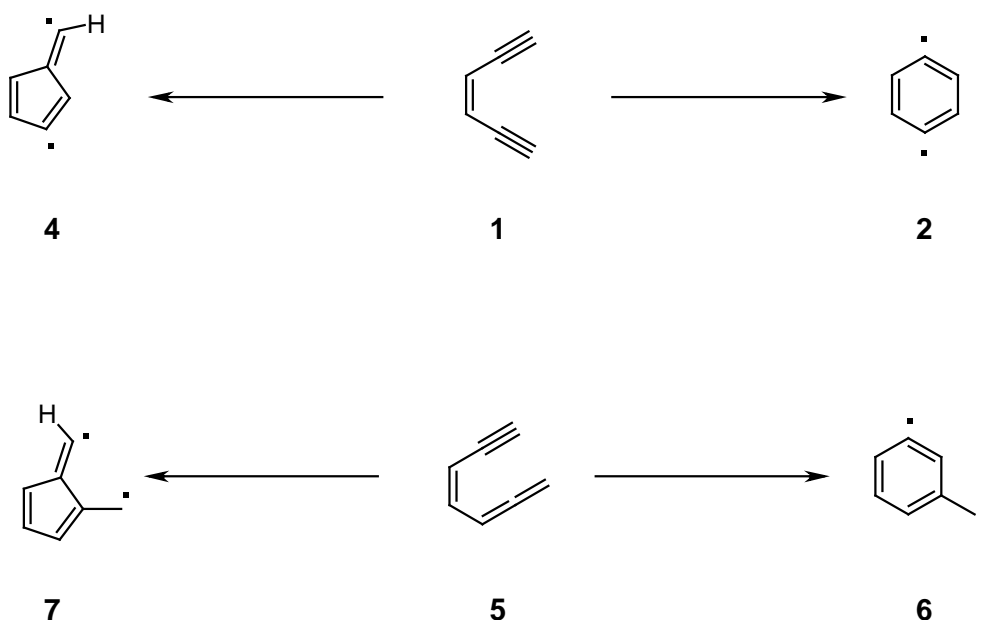


**Abbildung 4:** *Bergman*-Cyclisierung.

Diese Cyclisierungen sollten neben Ringspannung<sup>7</sup> und Aktivierung durch Metall-Komplexierung<sup>8</sup> auch durch elektronische Substituenteneffekte erheblich beeinflusst werden. Dies ermöglicht es, die Cyclisierungsreaktion durch geeignete Substituenten zu kontrollieren und zu steuern. Auch in einfachen Modellsystemen sollte dies möglich sein.

Neben der Cyclisierung zu *p*-Didehydrobenzol **2** wurde auch die Cyclisierung zum Fulven-Diradikal **4** untersucht. *Schreiner et al.* zeigten in einer theoretischen Arbeit, daß aufgrund fehlender Aromatizität oder Stabilisierung durch Konjugation die erforderliche Reaktionsenthalpie der Cyclisierung zu **4** sehr hoch ist (39.6 kcal/mol). Sterische Gruppen an den terminalen Acetylenpositionen sollten eine Reaktion zum Fulven-Diradikal **4** begünstigen, jedoch könnten die sterisch anspruchsvollen Gruppen die Re-

aktionsbarriere noch weiter erhöhen.<sup>9</sup> Es wurden bis jetzt noch keine Fulvenderivate durch Thermolyse dargestellt.

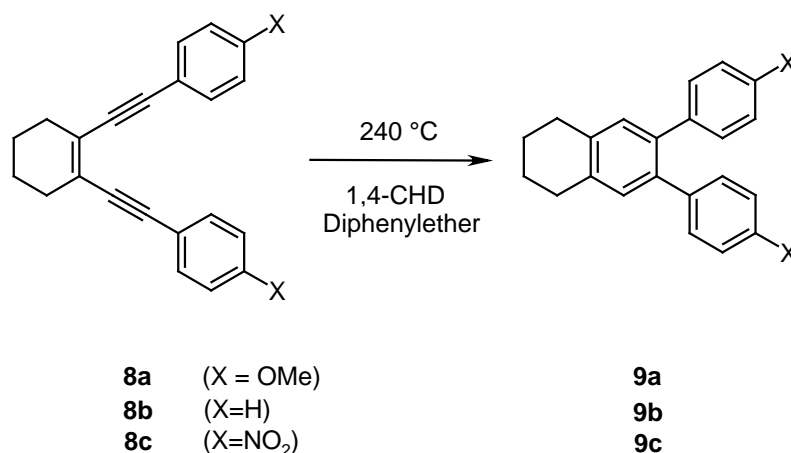


**Abbildung 5:** Verschiedene Cyclisierungsmöglichkeiten von Endiinen und Eninalle-  
nen.

Die entsprechenden Reaktionen für Eninalle **5** sind bekannt. Die *Myers-Saito*-Reaktion führt zum  $\alpha,3$ -Tolyldiradikal **6** und stellt eine exotherme Reaktion dar.<sup>10</sup> Die sogenannte *Schmittel*-Cyclisierung führt zum Fulven-Diradikal **7**. Die Reaktion ist aufgrund von fehlender aromatischer Stabilisierung endotherm.<sup>11</sup> Da nicht viele Beispiele für elektronische Substituenteneffekte dieser Reaktionen bekannt sind,<sup>12</sup> wird in der folgenden Zusammenfassung ausschließlich auf die verschiedenen Einflußmöglichkeiten von elektronischen Substituenten auf die Cyclisierung von Endiinen eingegangen. Es werden die Substituenteneffekte der terminalen Alkinposition und der vinyli-scher Position, die Einflüsse von Benzanellierung und Heterobenzanellierung, sowie der Einfluß von Heteroatomen im Endiingerüst behandelt.

### 1.1 Substitution der terminalen Alkinposition

*Morokuma et al.*<sup>13</sup> verglichen die Enthalpien der Diradikalbildung von **1** und **5**. Sie berechneten, daß die Reaktion des Eninallen-Systems **5** exothermer ist und eine kleinere Aktivierungsenergie hat als die Reaktion des Endiin-Systems **1**. Diese Ergebnisse werden durch die experimentellen Befunde bestätigt.<sup>14</sup> Im Fall des Eninallens wird ein benzylisches  $\pi$ -Methylenradikal gebildet (siehe **6**), was stabiler ist als das *s*-Radikal im Benzolring (siehe **2**). Zusätzlich sollte die 4-Elektronen-Abstoßung der in der Ebene liegenden *p*-Bindung die größere Aktivierungsenergie für die Cyclisierung erklären. Bei den Eninallen liegen diese *p*-Orbitale eher anti bezüglich der sich bildenden C-C-*s*-Bindung. Elektronenziehende Substituenten in der Alkinylposition sollten daher die Elektronendichte der  $\pi$ -Orbitale reduzieren und damit die Aktivierungsbarriere senken. Diese Vorhersagen konnten erstmals 1995 durch *Schmittl et al.*<sup>15</sup> bestätigt werden. Die kinetischen Daten der Cyclisierung der Endiine **8a-c** wurden untersucht und verglichen.

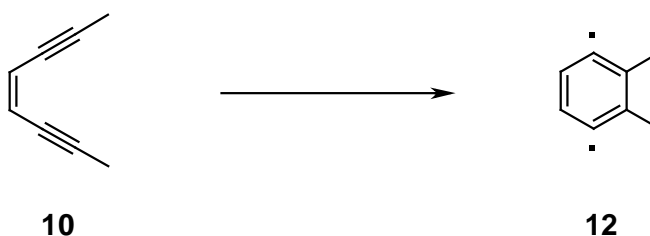


**Abbildung 6:** Einfluß von Phenylsubstituenten in der Alkinylposition.

Der Austausch von Elektronendonorsubstituenten an den Phenylgruppen in **8a** zu Elektronenakzeptorsubstituenten in **8c** führt zu einer Abnahme der Aktivierungsenthalpie der Cycloaromatisierung. Dabei ändert sich die Aktivierungsentropie nicht signifikant. Es wird vermutet, daß die Cycloaromatisierung durch eine elektronische Stabilisierung des Übergangszustandes beschleunigt wird.

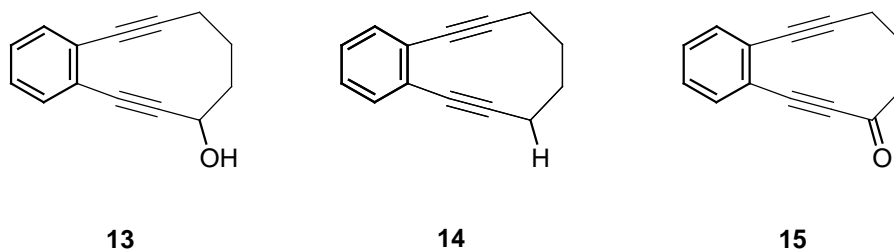
Der Übergangszustand der Cyclisierung ist geometrisch dem Produkt ähnlich, jedoch elektronisch dem Reaktanten. *Schreiner et al.* zeigten, daß der Übergangszustand „*s*-aromatisch“ ist und daher Substituenten, die das *s*-Gerüst des Moleküls beeinflussen könnten, am effektivsten die relativen Energien der *Bergman*-Cyclisierung ändern sollten.<sup>16</sup> In einer späteren Studie dieser Arbeitsgruppe kam man jedoch mit einer anderen Berechnungsmethode zu dem Ergebnis, daß die cyclische Elektronendelokalisierung im Übergangszustand vorherrschend senkrecht zum  $\pi$ -System erscheint.<sup>17</sup>

Ein Vergleich von *p*-Benzin **2** und 2,3-Dimethy-*p*-benzin **12** zeigt, das Alkylsubstituenten an der Alkynylposition einen Einfluß auf die Endothermie der *Bergman*-Cyclisierung haben. Alkylsubstitution stabilisiert somit das Endiin bezüglich der Cyclisierungsreaktion.<sup>18</sup>



**Abbildung 7:** Alkylierung der Alkynylposition des Grundsystems.

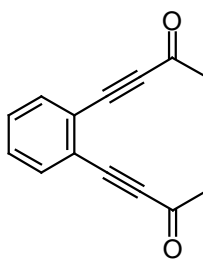
Ist diese Methylgruppe in cyclischen, benzanellierten Systemen jedoch zusätzlich mit einer Hydroxygruppe funktionalisiert, zeigt sich eine kleine jedoch signifikante Aktivierung der Reaktion.



**Abbildung 8:** Einfluß der Substitution der Propargylposition auf die Cyclisierung.

So hat das Stammsystem **14** bei 84 °C eine Halbwertszeit von 24 h, der Alkohol **13** eine Halbwertszeit von 4.5 h bei 84 °C und das entsprechende Keton **15** von unter einer Stunde.

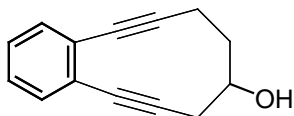
Weitere experimentelle Ergebnisse über carbonylsubstituierte, offenkettige, benzanelierte Endiinsysteme, wie das acetylierte System **16** wird in dieser Arbeit behandelt.



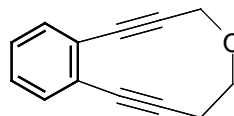
**16**

**Abbildung 9:** Carbonylsubstituiertes acyclisches Endiin **16**.

Befindet sich die Hydroxygruppe nicht am  $\alpha$ -Kohlenstoffatom, zur Dreifachbindung, sondern in  $\beta$ -Position (siehe Abb. 10, Verbindung **18**), wird trotzdem eine Aktivierung beobachtet. Die Aktivierung ist geringer als die von **13**, die Reaktivität jedoch größer als die des unsubstituierten Grundsystems **14**.



**18**



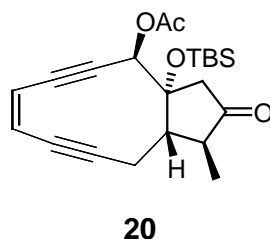
**19**

**Abbildung 10:** Weitere derivatisierte Zehningendiine.

Befindet sich der Sauerstoff in propargylicher Position innerhalb des Ringes, wie in Verbindung **19**, so ist ebenfalls eine Aktivierung zu beobachten ( $t_{1/2} = 52$  h bei 37 °C).<sup>19</sup> Die Halbwertszeiten können aufgrund der unterschiedlichen Versuchsbedingungen (z. B. Temperatur) nicht mit den Halbwertszeiten des propargylichen Alkohols **13** verglichen werden.

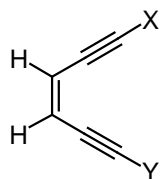


Das propargylische zehngliedrige Endiin **20** hat ebenfalls eine hohe Reaktivität. Es besitzt eine Halbwertszeit von 13-14 h bei 25 °C,<sup>20</sup> jedoch ist diese Reaktivität nicht alleine auf die elektronischen Substituenteneffekte der geschützten Hydroxygruppen zurückzuführen.



**Abbildung 11:** Zehngliedriges Endiin **20** mit Propargylalkohol.

Computergestützte Berechnungen haben gezeigt, daß die Cyclisierung des Grundsystems stark abhängig von Substituenteneffekten ist. Starke *s*-Akzeptoren und/oder *p*-Donoren senken die Reaktionsbarriere. Je nach Substituent ist das HOMO im Übergangszustand der Cyclisierung vom *s*- oder *p*-Typ. *p*-Donoren führen zu einer Verringerung der Barriere, indem sie die Besetzung des *p*-bindenden Orbitals erhöhen. *s*-Akzeptoren begünstigen die Cyclisierung, indem sie die Besetzung des antibindenden *s*-Orbitals erniedrigen. Zu diesen Substituenten gehören: -F, -OH, -NH<sub>3</sub><sup>+</sup> und -OH<sub>2</sub><sup>+</sup>. So sollten beispielsweise die Cyclisierung zum Diradikal im Falle des Monofluorderivates **21a** und des Difluorderivates **21b** exergonisch sein. Difluorendiine konnten bis jetzt nicht direkt synthetisiert werden, jedoch gelang eine photochemische Erzeugung in einer Matrix in Neon bei 3 K.

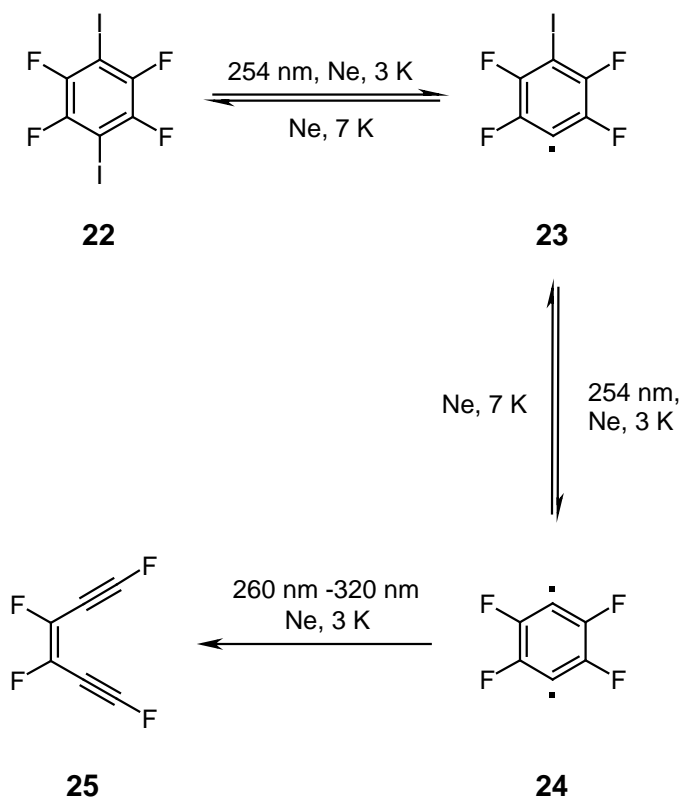


**21a** X=F, Y=H

**21b** X=Y=F

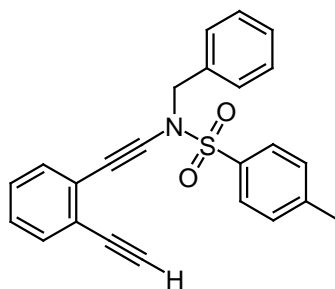
**Abbildung 12:** Mono- und Difluorendiin.

Bei der photochemischen Erzeugung von Tetrafluoro-*p*-benzin **24** aus 1,2-Diodo-2,3,5,6-tetrafluorobenzol **22** entstand als Nebenprodukt auch das vierfach substituierte Endiin **25**. Es konnten jedoch noch keine experimentellen, kinetischen Aussagen gemacht werden.<sup>21</sup>



**Abbildung 13:** Photochemische Darstellung von Tetrafluorendiin **24**.

Ergebnisse zur Reaktivität offenkettiger Endiine, wie z. B. **26** (siehe Abb. 14), in denen das Stickstoffatom direkt mit dem Endiinsystem verbunden ist, werden in dieser Arbeit noch genauer behandelt.



26

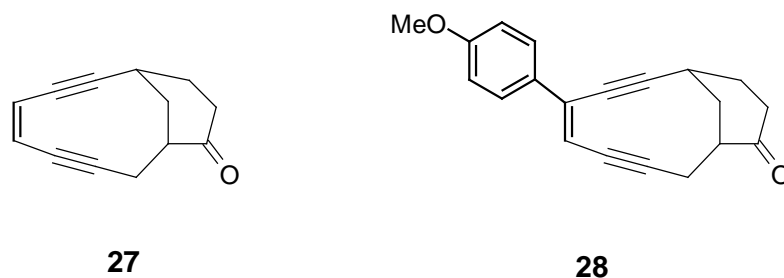
**Abbildung 14:** Sulfonamidendiin.

Auf der anderen Seite sollten  $\pi$ -elektronenziehende Substituenten wie  $-\text{BH}_2$  und  $-\text{AlH}_2$  aufgrund von Wechselwirkungen mit  $\sigma$ -antibindenden und  $\pi$ -bindenden Orbitalen im Übergangszustand die Reaktionsbarriere erhöhen.

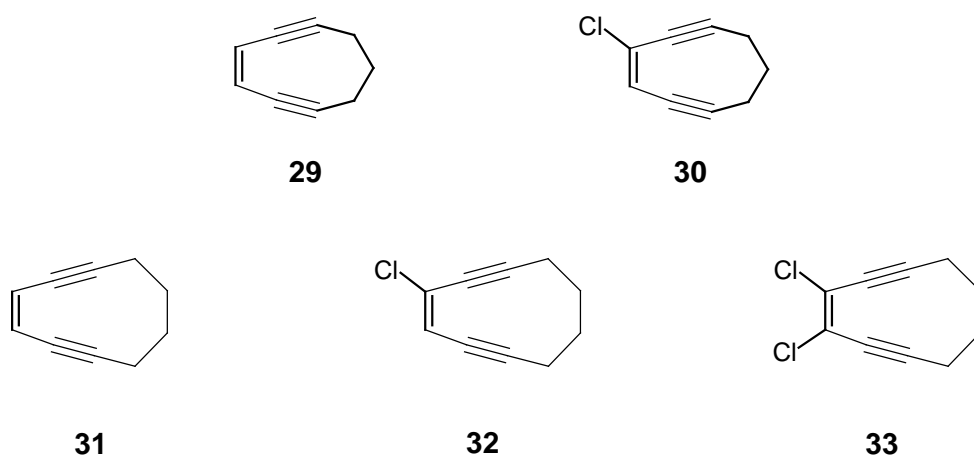
Carbonyl- und Nitrilsubstituenten, Substituenten also, die ein Heteroatom haben, das über eine Mehrfachbindung an ein Kohlenstoff gebunden ist, zeigen signifikante  $\pi$ -elektronenziehende Eigenschaften und sollten daher das Edukt stabilisieren, den Übergangszustand destabilisieren und somit die Reaktivität des Endiins herabsetzen.<sup>22</sup>

## 1.2 Substitution der Vinyl-Position

Das bicyclische Endiin **27** ist hoch reaktiv und cyclisiert spontan bei Raumtemperatur. Durch das Einführen eines *p*-Methoxyphenylsubstituenten in die Vinyl-Position des Endiins **28** kommt es zu einer Stabilisierung. Das Endiin **28** reagiert erst nach Erhitzen auf 80 °C. Die Autoren vermuten, daß in diesem Fall der *p*-Methoxyphenylsubstituent den Grundzustand stärker stabilisiert als den Übergangszustand. Ebenfalls könnte der elektronenliefernde Arylsubstituent die Vierelektronen-Abstoßung im Übergangszustand, wie sie von *Morokuma* beschrieben wurde, vergrößern.<sup>23</sup>

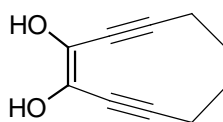
**Abbildung 15:** Bicyclische Endiine.

Daraufhin wurden auch andere Substituenten in der Vinylposition untersucht. Chlorsubstituenten haben einen starken Einfluß auf die Cyclisierungsreaktion von cyclischen Endiinen. Die Reaktionsgeschwindigkeit wird stark herabgesetzt. So ist das Neunring-Endiin **29** extrem labil. Seine Halbwertszeit kann nicht bestimmt werden. Das chlorierte Analogon **30** ist faßbar und hat eine Halbwertszeit von 8 h bei 0 °C. Auch im Endiin **32** ist die Geschwindigkeit der Cyclisierung im Vergleich zum Grundsystem **31** verlangsamt. Weitere Substitution der zweiten Vinylposition durch ein weiteres Chloratom, wie in Molekül **33**, erniedrigt die Reaktionsgeschwindigkeit wiederum stark. Endiin **32** hat eine Halbwertszeit von 18 h bei 50 °C, Endiin **33** eine Halbwertszeit von 24 h bei 170 °C.<sup>24</sup>

**Abbildung 16:** Cyclische chlorierte Endiine und deren unchlorierte Grundsysteme.

DFT-Rechnungen zu diesen Molekülen können diesen Effekte erklären. Danach beruht die Verringerung der Geschwindigkeit auf einer Erhöhung der Cyclisierungsbarriere.

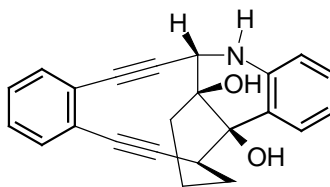
Weitere Untersuchungen zeigen, daß  $\sigma$ -elektronenziehende Gruppen in der vinylischen Position die *Bergman*-Cyclisierung hemmen, hingegen verringern  $\sigma$ -elektronenschiebende Gruppen die Barriere. Einen nur kleinen Effekt zeigen  $\pi$ -konjugierte Substituenten. Der Stabilisierungseffekt von Halogenatomen kann auf eine destabilisierende Wechselwirkung zwischen dem in der Ebene liegenden freien Elektronenpaar des Halogenatoms mit dem in der Ebene liegenden besetzten acetylenischen Orbital zurückgeführt werden.<sup>25</sup> Nach theoretischen Berechnungen zeigen die verschiedenen Halogene sehr ähnliche Effekte. Ein weiteres Halogenatom verstärkt diesen Effekt noch.

**34****Abbildung 17:** Cyclodec-1-en-3,9-diin-1,2-diol **34**.

3,4-Dihydroxyendiine, wie z.B. **34** (siehe Abb. 17), zeigen eine ähnliche Reaktivität wie 3,4-Dihaloverbindungen.<sup>26</sup>

### 1.3 Benzanellierung

Eine andere Art von „Vinylsubstitution“ stellt die Benzanellierung dar. Eine Benzanellierung der En-Position des Dynamycin Analogen **35** erhöht die Cyclisierungsbarriere im Vergleich zum nicht anellierten System.<sup>27</sup>

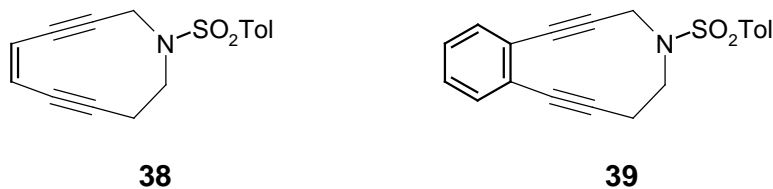
**35****Abbildung 18:** Benzanelliertes Dynamycin Analoges.

Auch bei einfacheren Modellverbindungen wird beobachtet, daß die Benzanellierung von Cyclodecendiinen zur Erhöhung der Cyclisierungsbarriere führt. So stellt Verbindung **14** eine bei Raumtemperatur für mehrere Wochen stabile Verbindung dar, dagegen hat die nicht benzanellierte Verbindung **36** lediglich eine Halbwertszeit von 18 h bei 37 °C.



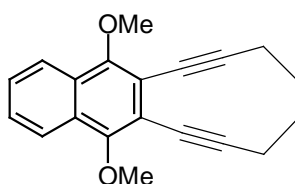
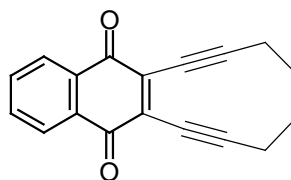
**Abbildung 19:** Cyclodecendiin und das benzanellierte Derivat.

Ein ähnliches Bild ergibt sich auch für die cyclischen Endiine **38** und **39**. Sie unterscheiden sich vom obigen Beispiel nur durch den Austausch einer Methylengruppe durch eine Sulfonamideinheit. Endiin **38** hat bei 23 °C eine Halbwertszeit von  $t_{1/2} = 72$  h und ist damit wesentlich reaktiver als sein benzanelliertes Analoges **39** ( $t_{1/2} = 52$  h bei  $T = 65$  °C).<sup>28</sup>

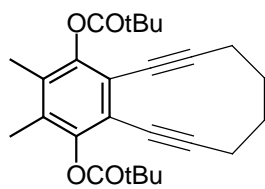
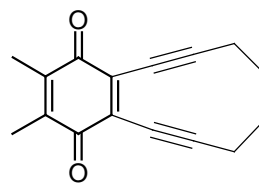


**Abbildung 20:** Stickstoffhaltige, cyclische Zehnringendiine.

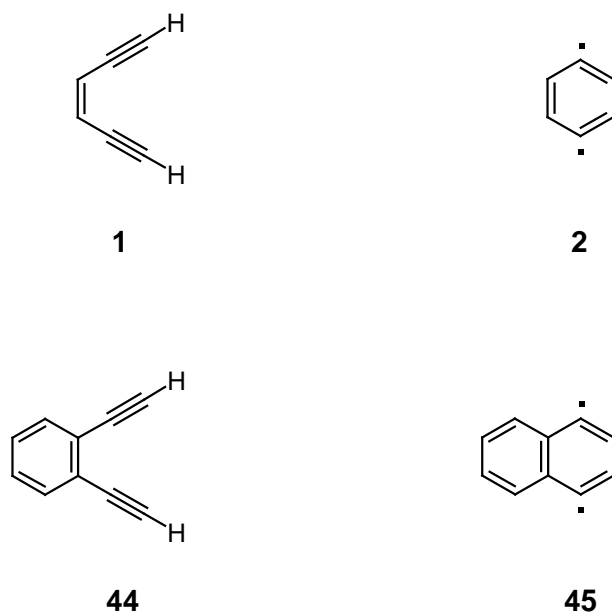
Ein weiteres Beispiel zeigt den großen Reaktivitätsunterschied zwischen dem reaktiveren Hydrochinon **40** und dem weniger reaktiven Chinon **41** (siehe Abb. 21). Der vollständige Doppelbindungscharakter in **41** könnte der Grund für die Beschleunigung der Umlagerung sein.<sup>29</sup>

**40****41****Abbildung 21:** Hydrochinonendiin **40** und Chinonendiin **41**.

Im Gegensatz dazu ist die Reaktivität der Verbindungen **42** und **43** (siehe Abb. 22) fast identisch. Da sich die jeweiligen Moleküle nur in dem zusätzlich aromatischen Ring unterscheiden, könnten die elektronischen Einflüsse dieses zusätzlichen Ringes die Ursache für den Reaktivitätsunterschied sein.<sup>30</sup>

**42****43****Abbildung 22:** Hydrochinonendiin **42** und Chinonendiin **43**.

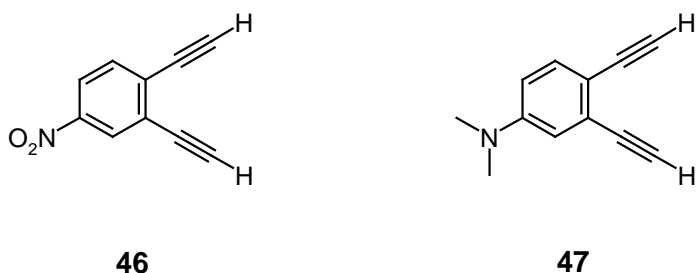
Für acyclische Endiine ergibt sich ein anderes Bild. Für die Cyclisierung des Grundsystems **1** und des benzanellierten Analogon **44** zu den entsprechenden Didehydroaromaten **2** bzw. **45** konnten experimentelle Werte wie die Bildungsenthalpien ermittelt werden. Sowohl die Aktivierungsbarriere für die Cyclisierung, als auch für die Ringöffnung sind im benzanellierten Fall geringer.<sup>6,31</sup>



**Abbildung 23:** Benzanelliertes **44** und nicht benzanellierte acyclisches Endiin **1** und deren *Bergman*-Cyclisierungsprodukte **45** und **2**.

Die Cyclisierung des benzanellierten Systems ist ebenfalls endothermer, was mit einer geringeren Resonanzenergie, die beim Aufbau des zweiten Sechsrings im Naphthalin im Vergleich zum Benzol frei wird, erklärt wird. In späteren *ab initio* Studien konnten diese Einflüsse bestätigt werden.<sup>32</sup>

Die Cyclisierung von benzanellierten Endiinen kann zusätzlich durch Substituenten in der *para*-Position am Benzolring beeinflusst werden. Elektronenziehende Substituenten, wie z. B. 4-Nitro-1,2-diethinylbenzol **46**, erhöhen die Reaktivität im Vergleich zum Grundsystem **44**. Elektronenschiebende Substituenten, wie Verbindung in **47**, verringern die Reaktivität. Jedoch ist dieser Einfluß recht gering.<sup>33</sup>

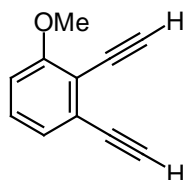


**Abbildung 24:** *Para*-Substituierte 1,2-Diethinylbenzole.



Weiterführende theoretische Untersuchungen zeigen, daß elektronenziehende Substituenten in *ortho*-Position einen größeren Einfluß auf die Cyclisierung haben als *para*-ständige Substituenten.<sup>34</sup>

2,3-Diethynylanisol **48** zeigt, entgegen den Berechnungen, daß Methoxygruppen, obwohl es sich hier um elektronenschiebende Gruppen handelt, in der *ortho*-Position einen beschleunigenden Effekt haben. Es konnte jedoch keine Erklärung für diesen Effekt der *ortho*-Methoxygruppe gefunden werden.<sup>34</sup>

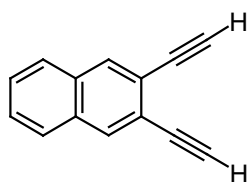


**48**

**Abbildung 25:** 2,3-Diethynylanisol **48**.

Durch theoretische Betrachtungen der Aromatizität in der *Bergman*-Reaktion wurde gezeigt, daß die Benzanellierung die Reaktionsbarriere nicht besonders beeinflusst, sondern erheblich die Endothermie der Reaktion.<sup>35</sup>

Weiterhin konnte gezeigt werden, daß die Benzanellierung den geschwindigkeitsbestimmenden Schritt der *Bergman*-Reaktion beeinflussen kann. Zum einen kann der Cyclisierungsschritt zum Diradikal geschwindigkeitsbestimmend sein, so daß die Geschwindigkeit der Gesamtreaktion unabhängig von der Konzentration des Abfängers, z.B. des Wasserstoffdonors, ist. Die kinetischen Daten des Grundsystem **1** zeigen, daß die Abnahme des Endiins unabhängig von der Konzentration des Abfängers ist. Hier ist die Umlagerung zum *p*-Didehydrobenzol **2** der geschwindigkeitsbestimmende Schritt. Anders ist es, wenn die Abfangreaktion geschwindigkeitsbestimmend ist, dann ändert sich die Geschwindigkeit der Gesamtreaktion mit der Konzentration des jeweiligen Abfängers. Sowohl die Abbaugeschwindigkeit des benzanellierten Analogen **44** als auch von 2,3-Diethylnaphthalin **49** ist abhängig von der Konzentration des Abfängers.



49

**Abbildung 26:** 2,3-Dietinylnaphtalin **49**.

Auch bei cyclischen Endiinen sieht man diesen Effekt. Die benzanellierte Verbindung **14** zeigt eine Abhängigkeit der Reaktion von der Konzentration des Abfängers, Verbindung **36** hingegen nicht. Die Benzanellierung ist daher ein wichtiger Faktor, um den geschwindigkeitsbestimmenden Schritt der Cycloaromatisierung von Endiinen zu ändern.

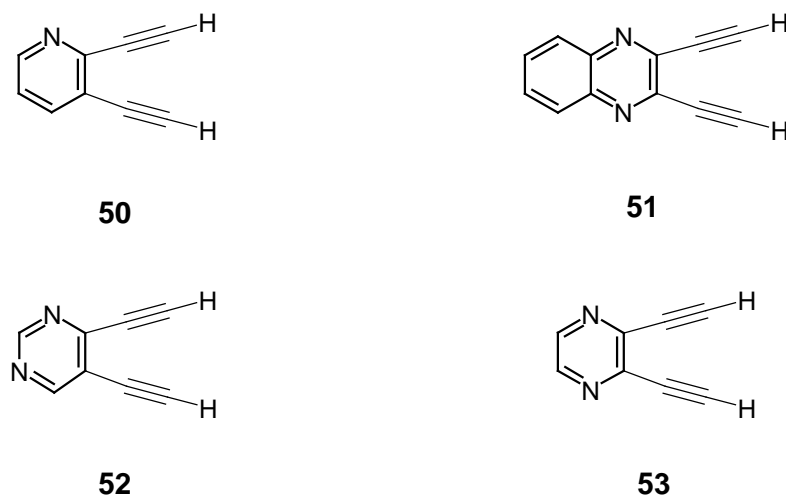
Für diesen Effekt gibt es zwei Erklärungsversuche. Eine einfache Interpretation ist, daß im benzanellierten Fall die Rückreaktion zum Endiin schneller ist als die Abfangreaktion, da bei der Rückreaktion vom Diradikal von **14** nur ein Teil der Resonanzenergie verloren geht, im Falle von **36** jedoch die gesamte Resonanzenergie. Der zweite Mechanismus basiert auf der Annahme, daß Benzanellierungen eine erhebliche Aufspaltung der Singulett-Triplett-Energie des Diradikals induziert, was zu einer Verringerung der Geschwindigkeit der Wasserstoffabstraktion im Singulett-Grundzustand führen könnte.<sup>36</sup>

In einer theoretischen Studie konnte gezeigt werden, daß der erste Mechanismus - also die Erhöhung der Geschwindigkeit der Retro-*Bergman*-Cyclisierung – die Änderung des geschwindigkeitsbestimmenden Schrittes verursacht.<sup>37</sup>

#### 1.4 Heteroaren-Anellierung

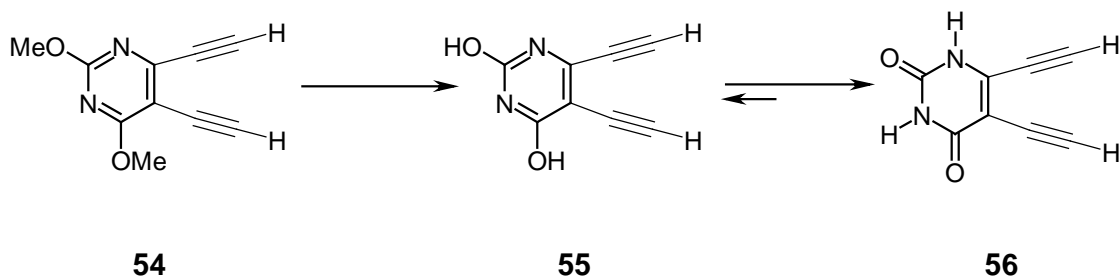
Theoretische Berechnungen zeigen, das die Verbindungen **51-53** nahezu die gleichen Cyclisierungsbarrieren besitzen, die nur geringfügig niedriger sind als die Cyclisierungsbarriere des unsubstituierten benzanellierten Endiins **44**. Heteroatomsubstitution im Benzolring des Endiins zeigt demnach einen geringen Einfluß auf die Cyclisierung.<sup>38</sup>

Die experimentellen Ergebnisse hingegen zeigen ein ganz anderes, uneinheitliches Bild. Das Pyridin **50** ist mit einer Aktivierungsenergie von  $E_a = 21.5$  kcal/mol wesentlich reaktiver als **44** ( $E_a = 25.1$  kcal/mol), während das Chinoxalin **51** weniger reaktiv ( $E_a = 33.6$  kcal/mol) ist.<sup>39</sup> Ebenfalls zeigt Verbindung **51** einen Effekt, der von der Polarität des Lösungsmittels abhängt. So hat Verbindung **51** bei 168 °C in THF eine Halbwertszeit von 16 Minuten, in Acetonitril als Lösungsmittel erhöht sich die Halbwertszeit dagegen auf 361 Minuten.<sup>40</sup>



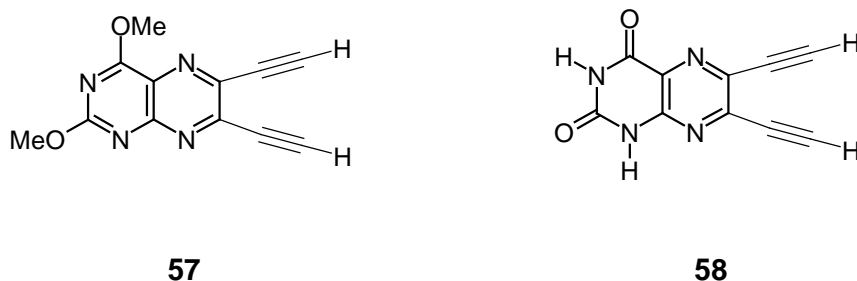
**Abbildung 27:** Verschiedene heteroareneanellierte Endiine.

Eine Ausnahme, die nicht erklärt werden kann, bildet eine sehr schnelle Cyclisierung, die bei dem Pyrimidin **54** gefunden wurde. Diese Beobachtung können die Autoren jedoch nicht erklären. Die Anellierungen mit Heteroaromaten zeigt keinen einheitlichen Effekt.



**Abbildung 28:** Tautomerisierung von Lactim **55** und Lactam **56**.

**54** kann durch Abspalten der Methoxygruppen in das Lactim **55** überführt werden, welches zu dem noch reaktiveren Lactam **56** tautomerisiert. Interessanterweise ist die Aktivierungsenergie von **54** kleiner als von **56**. Die höhere Reaktivität von **56** kann also nicht mit Hilfe der Aktivierungsenergie erklärt werden. Ein Erklärungsversuch zusätzlich zu dem Benzanellierungseffekt ist die geringere Grundzustandsenergie von **56** im Vergleich zu **54**, so daß bei gleicher Temperatur mehr Moleküle den Übergangszustand erreichen können.<sup>41</sup>

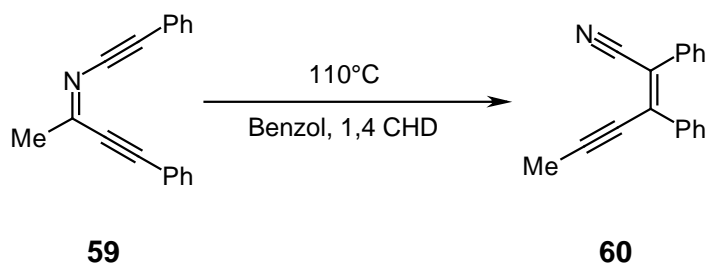


**Abbildung 29:** Lumazinderivate.

Ein ähnliches Ergebnis liefern die Lumazinderivate **57** und **58**. Verbindung **57** ( $t_{1/2} = 6.1$  min bei 165 °C, 100 eq CHD) cyclisiert langsamer als **58** ( $t_{1/2} = 10.1$  min bei 165 °C, 100 eq CHD) zum entsprechenden *Bergman*-Produkt. Interessanterweise bildet das nicht *N*-methylierte Analoge von **58** kein *Bergman*-Produkt unter diesen Versuchsbedingungen.<sup>42</sup>

### 1.5 Austausch von Kohlenstoff durch Heteroatome

Das *C,N*-Dialkynylimin **59**, das auch als Azaendiin bezeichnet wird, isomerisiert beim Erhitzen zu dem entsprechenden Nitril **60** (siehe Abb. 30).



**Abbildung 30:** Thermolyse des Azaendiins **59**.

Es konnte zunächst kein *Bergman*-Produkt, ein Pyridinderivat **61**, isoliert werden, was mit der geringen Reaktionsbarriere für die Ringöffnung erklärt werden könnte. Hier ist die Ringöffnungsreaktion schneller als die Abfangreaktion. Ebenfalls ist der Singulett-Triplett-Abstand des Dihydropyridins **62** im Vergleich zum Didehydrobenzols **2** relativ hoch.



**Abbildung 31:** Didehydropyridinderivat **62** und das entsprechende H-Abfangprodukt **61**.

Es konnte somit kein direkter Vergleich zu der Cyclisierung anderer Endiine gezogen werden. Aus diesem Grunde wurde die Reaktivität der Isomerisierung verglichen. Die Isomerisierung des Imins **59** erfolgt sehr viel schneller als die Isomerisierung von entsprechenden einfachen Hexendiinen.<sup>43</sup>

Unter den Bedingungen, bei denen ein intermediär gebildete Didehydropyridin **62** protoniert vorliegen würde, konnte ein Abfangprodukt isoliert werden. Bei Zugabe von Säure wurde das Abfangprodukt **61** in geringen Mengen isoliert. Daneben wurde auch das Isomerisierungsprodukt, das Nitril **60**, isoliert.<sup>44</sup>

Berechnungen zeigen, daß durch die Protonierung von **62** nicht nur der Singulett-Triplett-Abstand, der dann mit dem von **2** vergleichbar ist, sondern auch die Barriere für

die Ringöffnung stark erhöht wird. Die Protonierung hebt somit die Störung durch das Heteroatom teilweise wieder auf.<sup>45</sup>

## 1.6 Zusammenfassung

In dieser Einleitung wurden die verschiedenen elektronischen Effekte, die die Cyclisierung von Endiinen beeinflussen, vorgestellt. Behandelt wurden die Substitution der terminalen Alkinposition und der vinylischen Position, sowie die Benzanellierung und die Heterobenzanellierung. Ebenfalls behandelt wurde der Austausch von Kohlenstoffatomen durch Heteroatome in der Endiinstruktur.

Substitutionen in der terminalen Alkinposition wirken sich generell stärker auf die Cyclisierung von Endiinen aus als die Substitution in vinylischer Position. Es sind viele theoretische Vorhersagen gemacht worden, die sehr gut durch die experimentellen Daten bestätigt wurden. Sie zeigen, daß die Substitution durch *p*- bzw. *s*-Akzeptoren zu einer Steigerung der thermischen Reaktivität eines Endiins führt.

Auch bei der Substitution der vinylischen Position stimmen die theoretischen Voraussagen und die experimentellen Befunde gut überein. Elektronenziehende Substituenten stabilisieren das Endiin und machen es weniger reaktiv. *s*-Donoren setzen die Cyclisierungsbarriere leicht herab, *p*-konjugative Wechselwirkungen zeigen kaum Einfluß.

Der Effekt der Benzanellierung auf die thermische Reaktivität von Endiinen zeigt ein uneinheitliches Bild. So scheint sie in acyclischen Endiinen die Cyclisierung zu aktivieren, in cyclischen Endiinen kommt es jedoch zu einer Desaktivierung der Cyclisierungsreaktion. Substitution des Benzolringes haben ebenfalls Einfluß auf die Reaktivität, jedoch ist dieser eher gering. Elektronenziehende Substituenten erhöhen, elektronenschiebende Substituenten erniedrigen die Reaktivität. Die Benzanellierung ist aber ein wichtiger Faktor, welcher Schritt der Cycloaromatisierung von Endiinen geschwindigkeitsbestimmend ist.

Heteroatombenzanellierungen zeigen keine einheitlichen Effekte. Die theoretischen Vorhersagen stimmen mit den experimentellen Ergebnissen nicht überein. Die Theorie sagt für stickstoffhaltige Heteroaromaten ähnliche Werte für die Aktivierungsenergie

der Cyclisierung voraus, experimentelle Daten aber zeigen stark voneinander abweichende Werte.

Das Einfügen eines Stickstoffatoms in das Endiinsystem führt zu einer Beschleunigung der Isomerisierung zum entsprechenden Nitril. Ein *Bergman*-Abfangprodukt konnte nur im protonierten Azaendiinsystem isoliert werden. Für Azaendiine stimmen die experimentellen Befunde mit den theoretischen Berechnungen überein.

### 1.7 Literatur und Anmerkungen

- [1] (a) M. Konishi, H. Ohkuma, K. Saitoh, H. Kawaguchi, J. Golik, G. Dubay, G. Groenewald, B. Krishnan, T. W. Doyle *J. Antibiot.* **1985**, 38, 1605–1609. - (b) J. Golik, J. Clardy, G. Dubay, G. Groenewald, H. Kawaguchi, M. Konishi, B. Krishnan, H. Ohkuma, K. Saitoh, T. W. Doyle *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, 109, 3461–3462. - (c) J. Golik, G. Dubay, G. Groenewald, H. Kawaguchi, M. Konishi, B. Krishnan, H. Ohkuma, K. Saitoh, T. W. Doyle *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, 109, 3462–3464. - (d) J. Golik, H. Wong, D. M. Vyas, T. W. Doyle *Tetrahedron Lett.* **1989**, 30, 2497–2500.
- [2] (a) M. D. Lee, T. S. Dunne, M. M. Siegel, C. C. Chang, G. O. Morton, D. B. Borders *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, 109, 3464–3466. - (b) M. D. Lee, T. S. Dunne, C. C. Chang, G. A. Ellestad, M. M. Siegel, G. O. Morton, W. J. McGahren, D. B. Borders *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, 109, 3466–3468. - (c) M. D. Lee, J. K. Manning, D. R. Williams, N. A. Kuck, R. T. Testa, D. B. Borders *J. Antibiot.* **1989**, 42, 1070–1087. - (d) W. M. Maiese, M. P. Lechevalier, H. A. Lechevalier, J. Korshalla, N. A. Kuck, A. Fantini, M. J. Wildey, J. Thomas, M. Greenstein *J. Antibiot.* **1989**, 42, 558–563. - (e) M. D. Lee, T. S. Dunne, C. C. Chang, M. M. Siegel, G. O. Morton, G. A. Ellestadt, W. J. McGahren, D. B. Borders *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, 114, 985–997. - (f) J. S. Thorson, E. L. Sievers, J. Ahlert, E. Shepard, R. E. Whitwam, K. C. Onwueme, M. Ruppen *Curr. Pharm. Design* **2000**, 6, 1841–1879.
- [3] (a) M. Konishi, H. Ohkuma, K. Matsumoto, T. Tsuno, H. Kamei, T. Miyaki, T. Oki, H. Kawaguchi, G. D. VanDuyne, J. Clardy *J. Antibiot.* **1989**, 42, 1449–1452. - (b) M. Konishi, H. Ohkuma, T. Tsuno, T. Oki, G. D. VanDuyne, J. Clardy



- J. Am. Chem. Soc.* **1990**, 112, 3715–3716. – (c) M. E. Maier, F. Bosse, A. J. Nie-  
stroj *Eur. J. Org. Chem.* **1999**, 1-13.
- [4] D. B. Borders T. W. Doyle *Eneidyne Antibiotics as Antitumor Agents*; Marcel  
Dekker: New York, **1995**.
- [5] (a) R. R. Jones, R. G. Bergman *J. Am. Chem. Soc.* **1972**, 94, 660-661. – (b) R. G.  
Bergman *Acc. Chem. Res.* **1973**, 6, 25-31.
- [6] W. R. Roth, H. Hopf, C. Horn *Chem. Ber.* **1994**, 127, 1765-1779.
- [7] (a) R. R. Tykwinski *Chem. Commun.* **1999**, 905-906. – (b) J. P. Snyder *J. Am.*  
*Chem. Soc.* **1990**, 122, 5367-5369. – (c) P. R. Schreiner *Chem. Commun.* **1998**, 4,  
483-484. – (d) P. R. Schreiner *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, 120, 4184-4190. – (e) K.  
C. Nicolaou, G. Zuccarello, Y. Ogawa, E. J. Schweiger, T. Kumazawa *J. Am.*  
*Chem. Soc.* **1988**, 110, 4866-4868. – (f) T. Mita, S. Kawata, M. Hirama *Chem.*  
*Lett.* **1998**, 959-960. – (g) M. F. Semmelhack, T. Neu, F. Foubelo *J. Org. Chem.*  
**1994**, 59, 5038-5047.
- [8] (a) A. Basak, J. C. Shain *Tetrahedron Lett.* **1998**, 39, 3029-3030. – (b) A. Basak, J.  
C. Shain, U. K. Khamrai, K. R. Rudra *J. Chem. Soc. Perkin Trans. I.* **2000**, 1955-  
1964. – (c) B. König *Eur. J. Org. Chem.* **2000**, 381-385. – (d) B. P. Warner, S. P.  
Millar, R. D. Broene, S. L. Buchwald *Science* **1995**, 269, 814-816. – (e) B. König,  
W. Pitsch *J. Org. Chem.* **1996**, 61, 4258-4261. – (f) E. Kraka, D. Cremer *J. Am.*  
*Chem. Soc.* **2000**, 122, 8245-8264.
- [9] M. Prall, A. Wittkopp, P. R. Schreiner *J. Phys. Chem. A* **2001**, 105, 9265-9274.
- [10] (a) A. G. Myers, E. Y. Kuo, N. S. Finney *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, 111, 8057-  
8059. – (b) K. Saito, T. Watanabe, K. Takahashi *Chem. Lett.* **1989**, 2099-2102.
- [11] M. Schmittel, M. Strittmatter, S. Kiau *Tetrahedron Lett.* **1995**, 36, 4975-4978.
- [12] M. Schmittel, M. Maywald *Chem. Commun.* **2001**, 155-156.

- [13] N. Koga, K. Morokuma *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, 113, 1907-1911.
- [14] (a) R. Nagata, H. Yamanaka, E. Okazaki, I. Saito *Tetrahedron Lett.* **1989**, 30, 4995-4998. (b) A. G. Myers E. Y. Kuo, N. S. Finney *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, 111, 8057-8059.
- [15] M. Schmittel, S. Kiau *Chem. Lett.* **1995**, 953-954.
- [16] J. M. Galbraith, P. R. Schreiner, N. Harris, W. Wie, S. Shaik *Chem. Eur. J.* **2000**, 6, 1446-1454.
- [17] F. Stahl, D. Moran, P. von Ragué Schleyer, M. Prall P. R. Schreiner *J. Org. Chem.* **2002**, 67, 1453-1461.
- [18] P. R. Schreiner *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, 120, 4184-4190.
- [19] (a) M. F. Semmelhack, T. Neu, F. Foubelo *J. Org. Chem.* **1994**, 59, 5038-5047. – (b) D. L. Boger, J. Zhou *J. Org. Chem.* **1993**, 58, 3018-3024. (c) G. Just, R. Singh *Tetrahedron Lett.* **1990**, 31, 185-188.
- [20] M. F. Semmelhack, Y. Gu, D. M. Ho *Tetrahedron Lett.* **1997**, 38, 5586-5586.
- [21] H. H. Wenk, A. Balster, W. Sander, D. A. Hrovat, W. T. Borden *Angew. Chem.* **2001**, 113, 2356-2359; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, 40, 2295-2298.
- [22] M. Prall, A. Wittkopp, A. A. Fokin, P. R. Schreiner *J. Comput. Chem.* **2001**, 22, 1605-1614.
- [23] M. E. Maier, B. Greiner *Liebigs Ann. Chem.* **1992**, 855-861.
- [24] G. . Jones, G. W. Plourde II. *Org. Lett.* **2000**, 2, 1757-1759.
- [25] G. B. Jones, P. M. Warner *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, 123, 2134-2145.

- [26] G. W. Plourde II, P. M. Warner, D. A. Parrish, G. B. Jones *J. Org. Chem.* **2002**, 67, 5369-5374.
- [27] K. C. Nicolaou, W.-D. Dai, Y. P. Hong, S.-C. Tsay, K. K. Baldige, J. S. Siegel *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, 115, 7944-7953.
- [28] A. Basak, J. C. Shain, U. K. Khamrai, K. R. Rudra, A. Basak *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **2000**, 1955-1964.
- [29] M. F. Semmelhack, T. Neu, F. Foubelo *J. Org. Chem.* **1994**, 59, 5038-5047.
- [30] D. L. Boger, J. Zhou *J. Org. Chem.* **1993**, 58, 3018-3024.
- [31] (a) W. R. Roth, H. Hopf, T. Wasser, H. Zimmermann, C. Werner *Liebigs Ann.* **1996**, 1691-1695. – (b) P. G. Wenthold, R. R. Squires *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, 116, 6401-6412. – (c) J. Wisniewski Grissom, T. L. Calkins, H. A. McMillen, Y. Jiang *J. Org. Chem.* **1994**, 59, 5833-5835.
- [32] G. B. Jones, P. M. Warner *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, 123, 2134-2145.
- [33] N. Choy, C.-S. Kim, C. Ballesteros, L. Artigas, C. Diez, F. Lichtenberger, J. Shapiro, K. C. Russell *Tetrahedron Lett.* **2000**, 41, 6955-6958.
- [34] I. V. Alabugin, M. Manoharan, S. V. Kovalenko *Org. Lett.* **2002**, 4, 1119-1122.
- [35] F. Stahl, D. Moran, P. von Ragué Schleyer, M. Prall, P. R. Schreiner *J. Org. Chem.* **2002**, 67, 1453-1461.
- [36] (a) T. Kaneko, M. Takahashi, M. Hirama *Tetrahedron Lett.* **1999**, 40, 2015-2018. – (b) K. K. Thoen, J. C. Thoen, F. M. Uckun *Tetrahedron Lett.* **2000**, 41, 4019-4024.
- [37] S. Koseki, Y. Fujimura, M. Hirama *J. Phys. Chem. A* **1999**, 103, 7672-7675.
- [38] G. B. Jones, P. M. Warner *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, 123, 2134-2145.

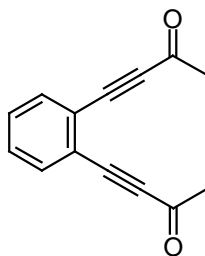
- [39] C.-S. Kim, K. C. Russell *J. Org. Chem.* **1998**, 63, 8229-8234.
- [40] C. Kim, K. C. Russell *Tetrahedron Lett.* **1999**, 40, 3835-3838.
- [41] C.-S. Kim, C. Dietz, K. C. Russell *Chem. Eur. J.* **2000**, 6, 1555-1558.
- [42] N. Choy, K. C. Russell *Heterocycles* **1999**, 51, 13-16.
- [43] W. M. David, S. M. Kerwin *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, 119, 1464-1465.
- [44] J. Hoffner, M. J. Schottelius, D. Feichtinger, P. Chen *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, 120, 376-385.
- [45] C. J. Cramer *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, 120, 6261-6269.

## B Hauptteil

### 2 Carbonylsubstituierte Endiine

#### 2.1 Einleitung

*Morokuma et al.*<sup>1</sup> berichteten in einer theoretischen Arbeit, daß elektronenziehende Gruppen die Reaktionsbarriere der Cyclisierung von Endiinen senken sollten. *Schreiner et al.*<sup>2</sup> sagten voraus, daß Substituenten, die Carbonylgruppen in Konjugation mit dem Endiinsystem enthalten, durch ihren  $\pi$ -elektronenziehende Charakter das Edukt stabilisieren und den Übergangszustand destabilisieren. Daraus resultiert eine geringere Reaktivität im Vergleich zum Grundsystem **5** (siehe Abb. 2). *Schreiner et al.* betrachteten dabei acyclische Endiine. Cyclische Endiine, die an dieser Position eine Carbonylgruppe tragen zeigen eine höhere Reaktivität gegenüber dem Grundsystem **5**.<sup>3</sup> Um die Effekte von elektronenziehenden Gruppen zu untersuchen, wird die Carbonylverbindung **1** (siehe Abb. 1) synthetisiert und die thermische Cyclisierung dieser Verbindung untersucht.

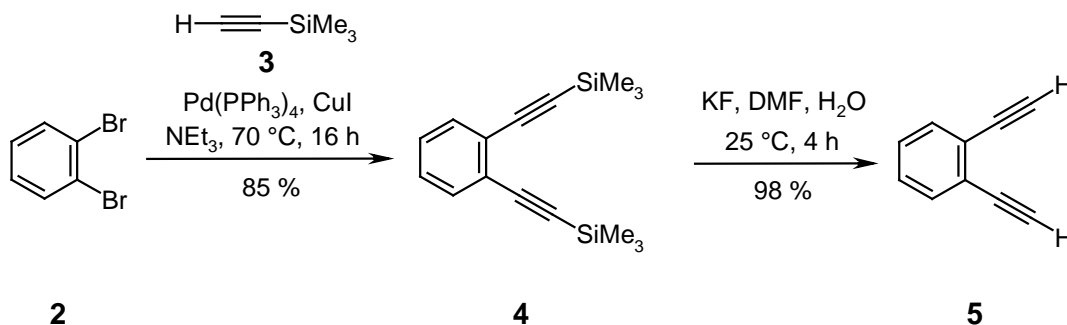


**1**

**Abbildung 1:** Zielmolekül 1,2-Bis-(1-butin-3-onyl)benzol **1**.

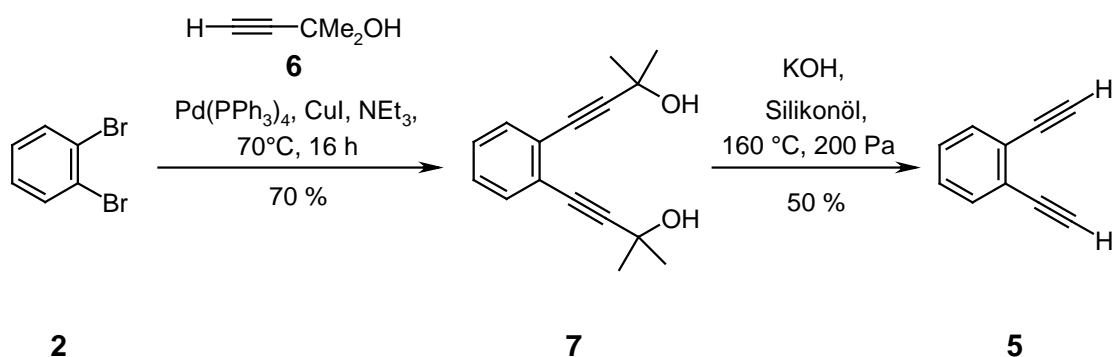
## 2.2 Synthese der Verbindungen

Zunächst wird das 1,2-Diethinylbenzol **5** synthetisiert. Eine Möglichkeit **5** herzustellen ist die Palladium-katalysierte Reaktion von 1,2-Dibrombenzol **2** mit Ethinyltrimethylsilan **3** und anschließender Entschützung der beiden TMS-Schutzgruppen unter basischen Bedingungen (siehe Abb. 2).<sup>4</sup>



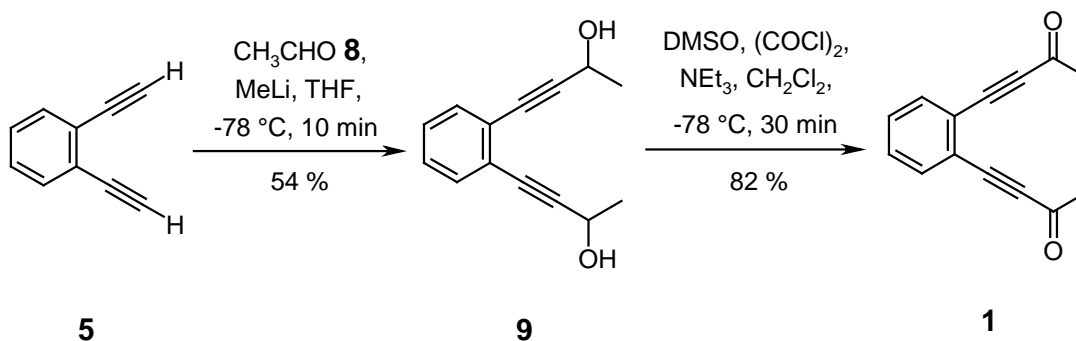
**Abbildung 2:** Synthese von 1,2-Diethinylbenzol **5** über die TMS-Variante.

Um diese Reaktion auch in größeren Maßstab durchführen zu können, wird in einem optimierten Verfahren die billigere Acetylenkomponente **6** eingesetzt (siehe Abb. 3). Hierzu wird 2-Methylbut-3-in-2-ol **6** in einer Palladium-katalysierten Reaktion zu Verbindung **7** umgesetzt. In einer baseninduzierten Retro-*Farvorskii*-Reaktion wird dann das 1,2-Diethinylbenzol **5** freigesetzt. Um Konzentrationseffekte zu vermeiden, die eventuell zu einer Zersetzung der Komponenten führen könnten, wird das Reaktionsgemisch mit Silikonöl verdünnt. Das Gleichgewicht wird auf die Produktseite verschoben, indem sowohl das entstehende Aceton als auch das Produkt **5** durch Destillation entfernt werden.



**Abbildung 3:** Synthese von 1,2-Diethynylbenzol **5** über eine Retro-Favorskii-Reaktion.

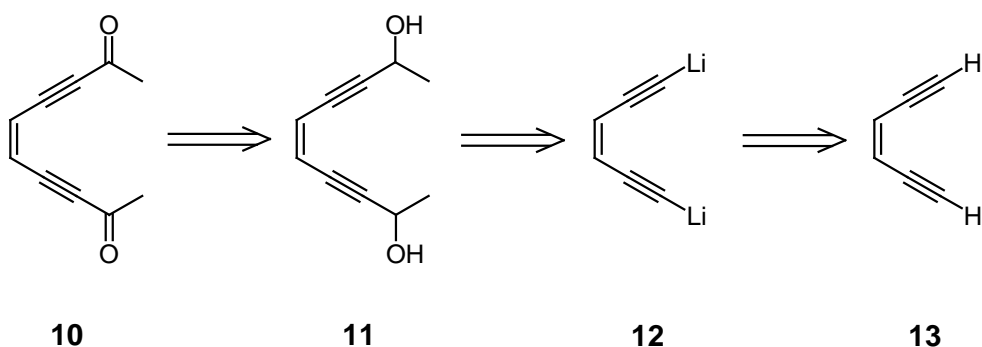
Zweifache Deprotonierung von **5** mit Methyl-Lithium und umsetzen des entstehenden Dianions mit Überschuß Ethanal **8** ergibt den Dialkohol **9** (siehe Abb. 4).



**Abbildung 4:** Darstellung des Diketonendiins **1**.

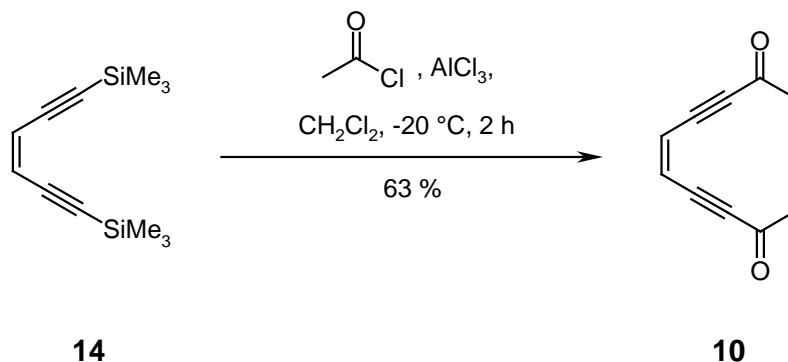
Durch anschließende Swern-Oxidation wird dann die Zielverbindung **1** in einer Ausbeute von 44% über drei Schritten ausgehend vom Diethynylbenzol **5** erhalten.

Die nicht-benzanellierte Verbindung **10** sollte auch auf gleichem Wege zugänglich sein ausgehend vom 1,6-Bis-*lithio*-hex-3-en-1,5-diin **12**.<sup>5</sup>



**Abbildung 5:** Retrosynthese von Dec-5-ene-2,9-dion **10**.

Die Herstellung und die Handhabung des flüchtigen Hex-3-en-1,5-diin **13** können jedoch durch Verwendung alternativer Synthesewege vermieden werden.



**Abbildung 6:** Darstellung des nicht nicht-benzanellierten Diketonendiins **10**.

Die direkte Umwandlung des nichtflüchtigen 1,6-Bis(trimethylsilyl)hexa-3-en-1,5-diins **14**<sup>6</sup> in das Diketon **10** gelingt in 63 % Ausbeute in einer Reaktion mit Acetylchlorid in Gegenwart von Aluminiumtrichlorid.<sup>7</sup> Das nicht-benzanellierte Diketon **10** ist in Substanz nicht stabil und polymerisiert in Minuten. Daher wurden alle spektroskopischen Daten aus einer  $\text{CCl}_4$ -Lösung erhalten.

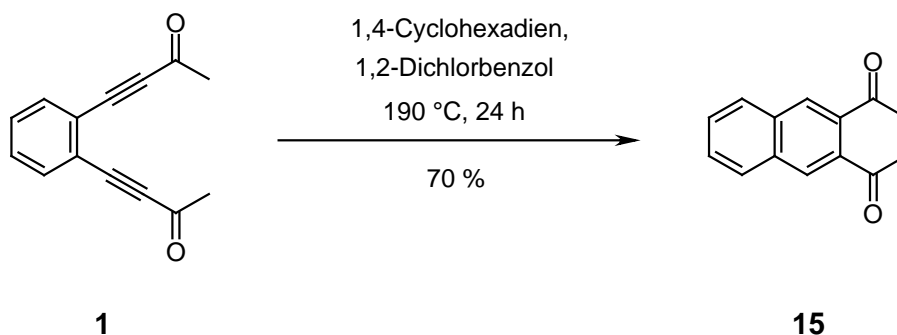


### 2.3 Untersuchung der Eigenschaften

Um Aussagen über die *Bergman*-Reaktion treffen zu können, sind prinzipiell zwei Fragestellungen wichtig: Bei welcher Temperatur cyclisiert das entsprechende Endiin und wie schnell reagiert es ab (Halbwertszeit).

Da das nicht-benzanellierte Endiin **10** sehr instabil ist, wird nur Diketon **1** in der Thermolyse untersucht.

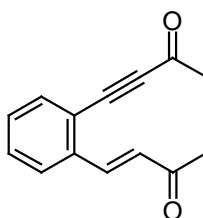
**Thermolyse:** 1,2-Diethinylbenzol **5** wird in einer Lösung von 1,2-Dichlorbenzol mit 1,4-Cyclohexadien in abgeschmolzenen Glasampullen mehrere Stunden auf 200 °C erhitzt. Die thermische Cyclisierung von 1,2-Diethinylbenzol **5** ergibt Naphthalin in mehr als 99% Ausbeute, wie durch GC/MS gezeigt wird. Die thermische Reaktion von **1** verläuft weniger sauber. Verbindung **1** wird ebenfalls in einer Lösung von 1,2-Dichlorbenzol mit 1,4-Cyclohexadien in abgeschmolzenen Glasampullen mehrere Stunden auf 200 °C erhitzt. Analyse des Rohproduktes durch GC/MS zeigt die Bildung von Verbindung **15** in 70 % Ausbeute (siehe Abb. 7). Endiin **1** durchläuft also, wie erwartet, eine thermische C<sup>1</sup>-C<sup>6</sup>-*Bergman*-Cyclisierung.



**Abbildung 7:** Thermolyse von 1,2-Bis-(1-butin-3-onyl)benzol **1** in einer abgeschmolzenen Glasampulle.

Bei der Thermolyse von **1** entsteht neben dem *Bergman*-Cyclisierungsprodukt **15** in einer Ausbeute von ungefähr 20 % ein Nebenprodukt. Aufgrund der für die Cyclisierung verwendeten geringen Mengen an Startmaterial ist eine vollständige Charakterisierung des gebildeten Nebenprodukts nicht möglich. Durch eine HPLC-MS-Untersuchung

kann die Masse des Nebenproduktes bestimmt werden. Sie beträgt 212 Dalton. Eine NMR-Analyse des Thermolysegemisches zeigt im olefinischen Bereich ein Duplett bei  $\delta = 6.36$  mit einer Kopplungskonstanten von 16.4 Hz. Ein zweites Duplett mit ebenfalls einer Kopplungskonstante von 16.4 Hz befindet sich bei  $\delta = 7.71$ . Aufgrund der chemischen Verschiebung und der großen Kopplungskonstante könnte es sich hier um ein Molekül handeln, das eine Doppelbindung mit *E*-Konfiguration besitzt. Vermutlich entsteht als Nebenprodukt der Thermolyse unter diesen Thermolysebedingungen Verbindung **16** (siehe Abb. 8) durch partielle Hydrierung von einer der beiden Dreifachbindungen des Startmaterials. Es wurde nur eine der beiden Dreifachbindungen hydriert, da die Masse im Vergleich zum Startmaterial nur um zwei Einheiten steigt.

**16**

**Abbildung 8:** Vermutliche Struktur des Nebenprodukts der Thermolyse von **1**.

Um die thermische Reaktion noch genauer zu untersuchen, wird eine kinetische Messung analog dem schon vorher beschriebenen HPLC-Assay<sup>8</sup> durchgeführt. Die bestimmten Halbwertszeiten für 1,2-Diethinylbenzol **5** von  $t_{1/2} = 29$  min. (162 °C, 100 Äquivalente an 1,4-Cyclohexadien) stimmen gut mit den aus der Literatur bekannten Werten überein.<sup>9</sup> Die Halbwertszeit von **1** hat im Vergleich zum Grundsystems **5** unter gleichen Bedingungen einen fast siebzehnfach höheren Wert von  $t_{1/2} = 481$  min. Die Cyclisierungsgeschwindigkeit des Endiin **1** wird also durch Carbonylkonjugation im Vergleich zum nicht substituierten 1,2-Diethinylbenzol **5** herabgesetzt.

Diese geringere Cyclisierungsgeschwindigkeit kann nun auch unter anderem ein Grund für die Bildung von Nebenprodukten sein. Auf der anderen Seite sind aber auch die Dreifachbindungen durch die konjugierte Carbonylgruppe unter Bildung eines  $\alpha,\beta$ -ungesättigten Systems gegenüber einem Angriff aktiviert.

## 2.4 Zusammenfassung

Als Beispiel für ein Endiin mit Carbonylsubstituenten wurde das 1,2-Bis-(1-butin-3-onyl)benzol **1** durch die Reaktion der entsprechenden *Bis-lithium*-acetylide mit Ethanal und anschließender Oxidation zum Keton synthetisiert. Thermolyse von **1** in Gegenwart des Wasserstoffdonors 1,4-Dicyclohexadien ergab das erwartete *Bergman*-Cyclisierungsprodukt. Die thermische Reaktivität von **1** ist geringer als die Reaktivität des nicht substituierten Endiins **5**.  $\pi$ -Akzeptoren scheinen die thermische Reaktivität von Endiinen nicht zu erhöhen. Im Gegensatz zum Grundsystem **5** bildet sich bei Verbindung **1** unter den Reaktionsbedingungen ein Nebenprodukt, das die gleiche Masse hat wie das erwartete *Bergman*-Cyclisierungsprodukt, jedoch nicht vollständig charakterisiert werden konnte.

Weiterhin wurde Dec-5-en-3,6-diin-2,9-dion **10** durch die Reaktion von der entsprechenden TMS-geschützten Verbindung mit Acetylchlorid in Gegenwart von Aluminiumtrichlorid hergestellt. Diese sehr instabile und in Substanz polymerisierende Verbindung wurde nicht weiter untersucht.

## 2.5 Experimenteller Teil

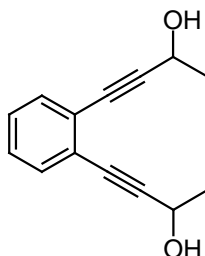
### 2.5.1 Allgemeines

$^1\text{H}$  NMR: Bruker Avance 600 (600 MHz), Bruker Avance 400 (400 MHz), Bruker AM 400 (400 MHz), Bruker Avance 300 (300 MHz), Bruker AC 250 (250 MHz) und Bruker AC 200 (200 MHz): Alle Spektren wurden in deuterierten Lösungsmitteln aufgenommen und entweder auf Tetramethylsilan ( $\delta = 0.00$  ppm) oder den Restprotonenpeak des Lösungsmittels referenziert.<sup>10</sup> Die Signalaufspaltung wird wie folgt abgekürzt: s = Singulett, d = Duplett, t = Triplett, q = Quartett, m = Multiplett. –  $^{13}\text{C}$  NMR: Bruker Avance 600 (150 MHz), Bruker Avance 400 (100 MHz), Bruker AM 400 (100 MHz), Bruker Avance 300 (75 MHz), Bruker AC 250 (62 MHz) und Bruker AC 200 (50 MHz): Die Spektren wurden auf die C-D-Kopplung der jeweiligen Lösungsmittel

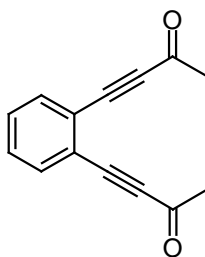
referenziert.<sup>10</sup> Die Multiplizität der  $^{13}\text{C}$ -Signale wurde durch die DEPT-Aufnahmetechnik mit einem Pulswinkel von  $135^\circ$  und  $90^\circ$  bestimmt und wie folgt angegeben: (+) für  $\text{CH}_3$  oder  $\text{CH}$ , (-) für  $\text{CH}_2$  und ( $\text{C}_{\text{quart}}$ ) für quartäre C-Atome. – IR: Nicolet DX 320 FT-IR. – MS: Finnigan MAT 8430 (TU Braunschweig) und Finnigan MAT 311 A (Universität Regensburg). Die Ionisation erfolgte mittels Ionenstoßionisation (EI, 70 eV), Elektronensprayionisation (ESI), Feldionisations/Felddesorption (FI/FD) oder Chemischer Ionisation (CI). – UV: Dioden Array Spektrometer HP 8452. – Schmelzpunkte wurden mit einer Apparatur nach Tottoli der Firma Büchi bestimmt und sind nicht korrigiert. – Elementaranalysen: Institut für Pharmazie (TU Braunschweig), Institut für Anorganische und Analytische Chemie (TU Braunschweig) und Zentrale Analytik der NWF IV (Universität Regensburg). – Röntgenstrukturanalysen: Siemens P4 Diffraktometer mit LT-2 Tieftemperaturaufsatz, STOE STADI-4 Diffraktometer (beide TU Braunschweig) und STOE-IPDS Diffraktometer (Universität Regensburg) jeweils mit  $\text{Mo-K}_\alpha$ -Strahlung. Die Auswertung erfolgte mit den Programmen SHELXL-93,<sup>11</sup> SIR97<sup>12</sup> und SHELXL-97.<sup>13</sup> – Die verwandten Lösungsmittel wurden nach den üblichen Labormethoden gereinigt und getrocknet.<sup>14</sup> – Säulenchromatographie (SC): Merck Kieselgel (70-230 mesh). – Dünnschichtchromatographie (DC): Machery-Nagel Polygram SIL G/UV254 (0.25 mm Kieselgel mit Fluoreszenzindikator auf Kunststoffolie, Detektion mit UV-Licht bei 254 nm, durch Entwickeln in einer Iodkammer sowie durch Eintauchen in eines der folgenden Reagenzien<sup>15</sup> und anschließendes Entwickeln mittels Heißluftpistole:

- a) Lösung von 8.6 g Vanillin und 2.5 ml konz.  $\text{H}_2\text{SO}_4$  in 200 ml EtOH.
- b) Lösung von 20 g Ammoniummolybdat und 0.4 g  $\text{Ce}(\text{SO}_4)_2$  in 400 ml 10 %iger  $\text{H}_2\text{SO}_4$ .

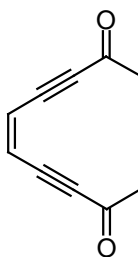
## 2.5.2 Darstellung der Verbindungen



*1,2-Bis-(3-hydroxy-1-butynyl)benzol (9)*: Zu einer Lösung von 0.51 g (4.00 mmol) 1,2-Diethynylbenzol **5** in 20 ml trockenem THF werden bei  $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$  15 ml (21.0 mmol, 1.4 M Lösung in Diethylether) MeLi gegeben. Die Reaktionsmischung wird 10 min. bei dieser Temperatur gerührt und mit 7 ml (5.50 g, 125 mmol) frisch destillierten Ethanal **8** tropfenweise versetzt. Man läßt auf Raumtemperatur erwärmen. Die Reaktionsmischung wird mit 30 ml wäßriger  $\text{NH}_4\text{Cl}$ -Lösung versetzt und mit Diethylether (3 x 50 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  getrocknet. SC (PE:Et<sub>2</sub>O = 1:1) des Rohproduktes ergeben 0.46 g (2.15 mmol, 54 %) an 1,2-Bis-(3-hydroxy-1-butynyl)benzol **9** ( $R_f = 0.11$ ) als ein gelbes Öl. - IR (KBr):  $\tilde{\nu} = 3330\text{ cm}^{-1}$ , 2982, 3063, 1480, 1444, 1371, 1330, 759. - UV/VIS ( $\text{CH}_3\text{CN}$ ):  $\lambda_{\text{max}}$  (lg  $\epsilon$ ) = 192 nm (4.055), 226 (4.494), 232 (4.648), 248 (4.010), 254 (4.068), 260 (4.121), 272 (4.069), 280 (3.319), 284 (3.064). -  $^1\text{H}$  NMR (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 7.31\text{--}7.26\text{ ppm}$  (m, 2H), 6.80-6.76 (m, 2H), 4.77-4.71 (m, 2H), 1.50-1.48 (m, 6H). -  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 24.43\text{ ppm}$  (+), 24.49 (+), 58.91 (+), 58.94 (+), 82.98 ( $\text{C}_{\text{quart}}$ ), 96.56 ( $\text{C}_{\text{quart}}$ ), 126.32 ( $\text{C}_{\text{quart}}$ ), 127.77 (+), 128.00 (+), 128.25 (+), 131.43 (+). - MS (EI, 70eV)  $m/z$  (%): 43 (26), 115 (25), 126 (27), 127 (100), 141 (24), 155 (52). 169 (14) [ $\text{M}^+ - \text{CH}_3\text{CHOH}$ ], 170 (48), 214 (2) [ $\text{M}^+$ ]. -  $\text{C}_{14}\text{H}_{14}\text{O}_2$  (214.1): ber. C 78.47 H 6.59; gef. C 78.57 H 6.61. HRMS  $\text{C}_{14}\text{H}_{14}\text{O}_2$ : ber. 214.0994; gef.  $214.0990 \pm 2\text{ ppm}$



*1,2-Bis-(1-butin-3-onyl)benzol (1)*: Zu einer Lösung von 0.29 ml (313 mg, 4.00 mmol) DMSO in 5 ml trockenem  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  werden bei  $-78\text{ }^\circ\text{C}$  0.26 ml (381 mg, 3.00 mmol) Oxalylchlorid gegeben und die Reaktionsmischung wird 15 min. bei  $-78\text{ }^\circ\text{C}$  gerührt. 150 mg (0.70 mmol) 1,2-Bis-(3-hydroxy-1-butynyl)benzol **9**, gelöst in 5 ml  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , werden dazugegeben und die Reaktionsmischung wird weitere 15 min. bei  $-78\text{ }^\circ\text{C}$  gerührt. Nach der Zugabe von 1.10 ml (810 mg, 8.00 mmol) Triethylamin läßt man die Reaktionsmischung auf Raumtemperatur erwärmen und versetzt mit Diethylether und Wasser. Die wäßrige Phase wird mit Diethylether (3 x 30 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  getrocknet. SC (PE:Et<sub>2</sub>O = 2:1) ergeben 120 mg (0.57 mmol, 82 %) an 1,2-Bis-(1-butin-3-onyl)benzol **1** ( $R_f = 0.40$ ) als einen gelben Feststoff. - Smp.:  $35\text{ }^\circ\text{C}$  - IR (KBr):  $\tilde{\nu} = 3450\text{ cm}^{-1}$ , 2208, 2171, 1671, 1650, 1359, 1293, 1169, 1159, 764, 605, 582. - UV/VIS ( $\text{CH}_3\text{CN}$ ):  $\lambda_{\text{max}}$  (lg  $\epsilon$ ) = 198 nm (4.239), 228 (4.180), 240 (4.259), 244 (4.278), 250 (4.286), 256 (4.404), 292 (4.114), 304 (4.035), 320 (3.574), 330 (3.002). -  $^1\text{H}$  NMR (200 MHz,  $\text{C}_6\text{D}_6$ ):  $\delta = 2.09$  ppm (s, 6H), 6.68 (dd,  $^3J = 5.7\text{ Hz}$ ,  $^4J = 3.3\text{ Hz}$ , 2H), 7.07 (dd,  $^3J = 5.8\text{ Hz}$ ,  $^4J = 3.3\text{ Hz}$ , 2H). -  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{C}_6\text{D}_6$ ):  $\delta = 32.39$  ppm (+), 86,13 ( $\text{C}_{\text{quart}}$ ), 92.66 ( $\text{C}_{\text{quart}}$ ), 124.50 ( $\text{C}_{\text{quart}}$ ), 130.23 (+), 133.44 (+), 182.98 ( $\text{C}_{\text{quart}}$ ). - MS (EI, 70eV)  $m/z$  (%): 43 (19), 74 (16), 98 (17), 125 (45), 139 (37), 153 (59), 167 (7) [ $\text{M}^+ - \text{COCH}_3$ ], 195 (100) [ $\text{M}^+ - \text{CH}_3$ ], 210 (72) [ $\text{M}^+$ ]. -  $\text{C}_{14}\text{H}_{10}\text{O}_2$  (210.1): ber. C 79.98 H 4.79; gef. C 79.99 H 4.78. - HRMS  $\text{C}_{14}\text{H}_{10}\text{O}_2$ : ber. 210.0680; gef.: 210.0678.



*Dec-5-en-3,6-diin-2,9-dion* (**10**): Zu einer Lösung von 220 mg (1.00 mmol) 1,6-Bis(trimethylsilyl)-3-en-1,5-diin **14** in 15 ml trockenem CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> werden bei –20 °C 390 mg (5.00 mmol) Acetylchlorid gegeben. Die Reaktionsmischung wird mit 132 mg (1.00 mmol) AlCl<sub>3</sub> versetzt und für 2 Stunden bei –20 °C gerührt. Das Lösungsmittel wird im Vakuum entfernt und der Rückstand säulenchromatographisch über Kieselgel (PE:Et<sub>2</sub>O = 1:1) gereinigt. Es werden 100 mg (0.63 mmol, 63 %) an *Dec-5-en-3,6-diin-2,9-dion* **10** (*R*<sub>f</sub> = 0.39) als ein sich schnell zersetzendes Öl erhalten. – <sup>1</sup>H NMR (200 MHz, C<sub>6</sub>D<sub>6</sub>): δ = 2.25 ppm (s, 6H), 6.03 (s, 2H). – MS (EI, 70eV) *m/z* (%): 145 (100) [M<sup>+</sup>-CH<sub>3</sub>], 160 (57) [M<sup>+</sup>].

## 2.6 Literatur und Anmerkungen

- [1] N. Koga, K. Morokuma *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, 113, 1907-1911.
- [2] M. Prall, A. Wittkopp, A. A. Fokin, P. R. Schreiner *J. Comput. Chem.* **2001**, 22, 1605-1614.
- [3] (a) M. F. Semmelhack, T. Neu, F. Foubelo *J. Org. Chem.* **1994**, 59, 5038-5047. – (b) D. L. Boger, J. Zhou *J. Org. Chem.* **1993**, 58, 3018-3024. (c) G. Just, R. Singh *Tetrahedron Lett.* **1990**, 31, 185-188.
- [4] C. Huynh, G. Linstumelle *Tetrahedron* **1988**, 44, 6337-6344.
- [5] S. J. Danishefsky, D. S. Yamashita, N. B. Mantlo *Tetrahedron Lett.* **1988**, 29, 4681-4684.
- [6] (a) K. P. C. Vollhardt, L. S. Winn *Tetrahedron Lett.* **1985**, 26, 709-712. – (b) D. Chemin, G. Linstumelle *Tetrahedron* **1994**, 50, 5335-5344.
- [7] (a) P. J. Stang, V. Dixit, M. D. Schiavelli, P. Drees *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, 109, 1150-1156. - (b) M. Hanack, J. R. Hassdenteufel *Chem. Ber.* **1982**, 115, 764-771.
- [8] (a) N. Choy, C.-S. Kim, C. Ballester, L. Artigas, C. Diez, F. Lichtenberger, J. Shapiro, K. C. Russell *Tetrahedron Lett.* **2000**, 41, 6955-6958. - (b) J. Wisniewski Grissom, T. L. Calkins, H. A. McMillen, Y. Jiang *J. Org. Chem.* **1994**, 59, 5833-5835.
- [9] W. R. Roth, H. Hopf, T. Wasser, H. Zimmermann, C. Werner *Liebigs Ann.* **1996**, 1691-1695.



- [10] M. Hesse, H. Meier, B. Zeeh, *Spektroskopische Methoden in der organischen Chemie*, 4. Auflage, Georg Thieme Verlag, Stuttgart, **1991**.
- [11] G. M. Sheldrick, SHELXL93. Programm für Kristallstrukturverfeinerung. Universität Göttingen, **1993**.
- [12] A. Altomare, G. Cascarano, C. Giacovazzo, A. Guagliardi, *J. Appl. Cryst.* **1993**, 26, 343–350.
- [13] G. M. Sheldrick, SHELXL97. Programm für Kristallstrukturverfeinerung. Universität Göttingen, **1997**.
- [14] (a) Autorenkollektiv, *Organikum*, 18. Auflage, Deutscher Verlag der Wissenschaften, Berlin **1990**, 638–659. – (b) L. F. Tietze, T. Eicher, *Reaktionen und Synthesen im organisch-chemischen Grundpraktikum*, 2. Auflage, Georg Thieme Verlag, Stuttgart **1991**, 547–551.
- [15] Broschüre, *Anfärbereagenzien für die Dünnschicht- und Papierchromatographie*, E. Merck, Darmstadt, **1984**.

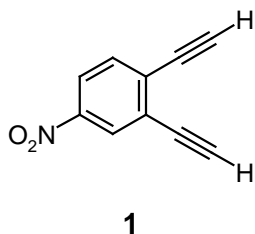
### 3 Nitroendiine

#### 3.1 Einleitung

Die Benzanellierung von acyclischen Endiinen hat einen starken Effekt auf die thermische Cyclisierung von Endiinen.<sup>1</sup> In diesem Kapitel soll nun der Einfluß von nitrosubstituierten Aromaten untersucht werden.

#### 3.2 Synthese der Verbindungen

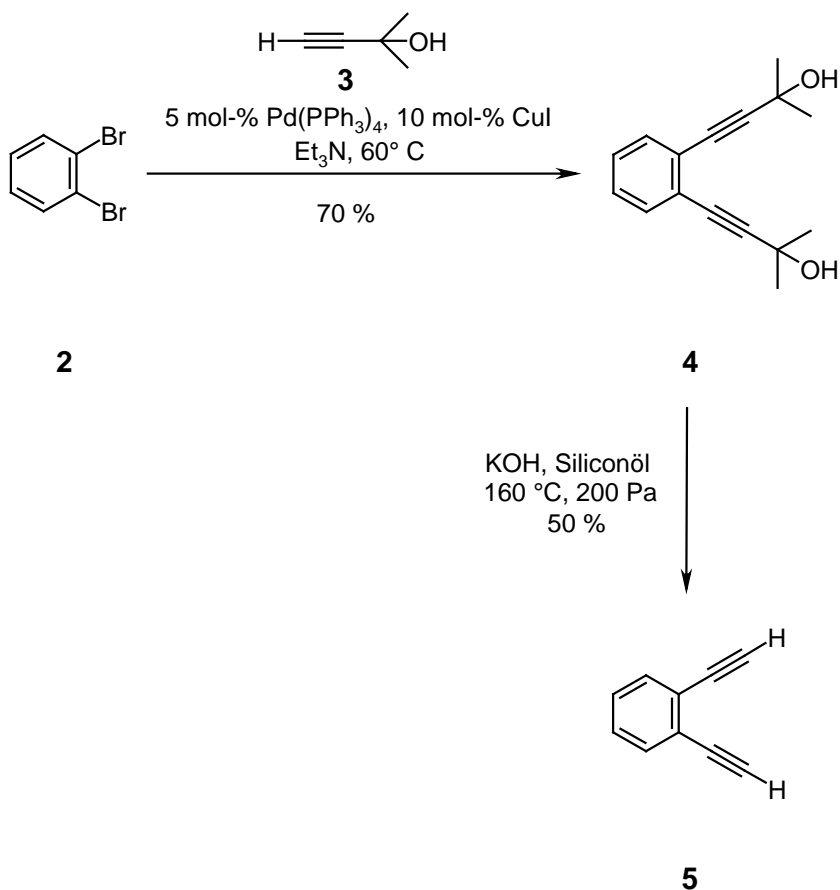
Das Zielmolekül 1,2-Diethinyl-4-nitrobenzol **1** ist in Abbildung 1 dargestellt. Eine typische Synthese solcher Endiine verläuft über eine *Sonogashira-Hagiara*-Kupplung mit Ethinyltrimethylsilan **8** und dem entsprechenden Dibromaromaten unter Palladiumkatalyse. Da Ethinyltrimethylsilan **8** eine leicht flüchtige und sehr teure Verbindung ist, soll eine alternative Synthese mit dem besser handhabbaren und deutlich billigeren 2-Methylbut-3-in-2-ol **3** entwickelt werden.



**Abbildung 1:** Das Zielmolekül 1,2-Diethinyl-4-nitrobenzol **1**.

In einer verbesserten Synthese von 1,2-Diethinylbenzol **5**<sup>2</sup> in größeren Maßstab wird mit Hilfe einer Pd-katalysierten Kupplung 2-Methylbut-3-in-2-ol **3** und 1,2-Dibrombenzol **2** zu 4-[2-(3-Hydroxy-3-methylbut-1-ynyl)-4-nitrophenyl]-2-methylbut-3-in-2-ol **4** umgesetzt. Anschließend wird in einer baseninduzierten Retro-*Farvorskii*-Reaktion das Reaktionsprodukt **4** in das 1,2-Diethinylbenzol **5** überführt. Im Entschüt-

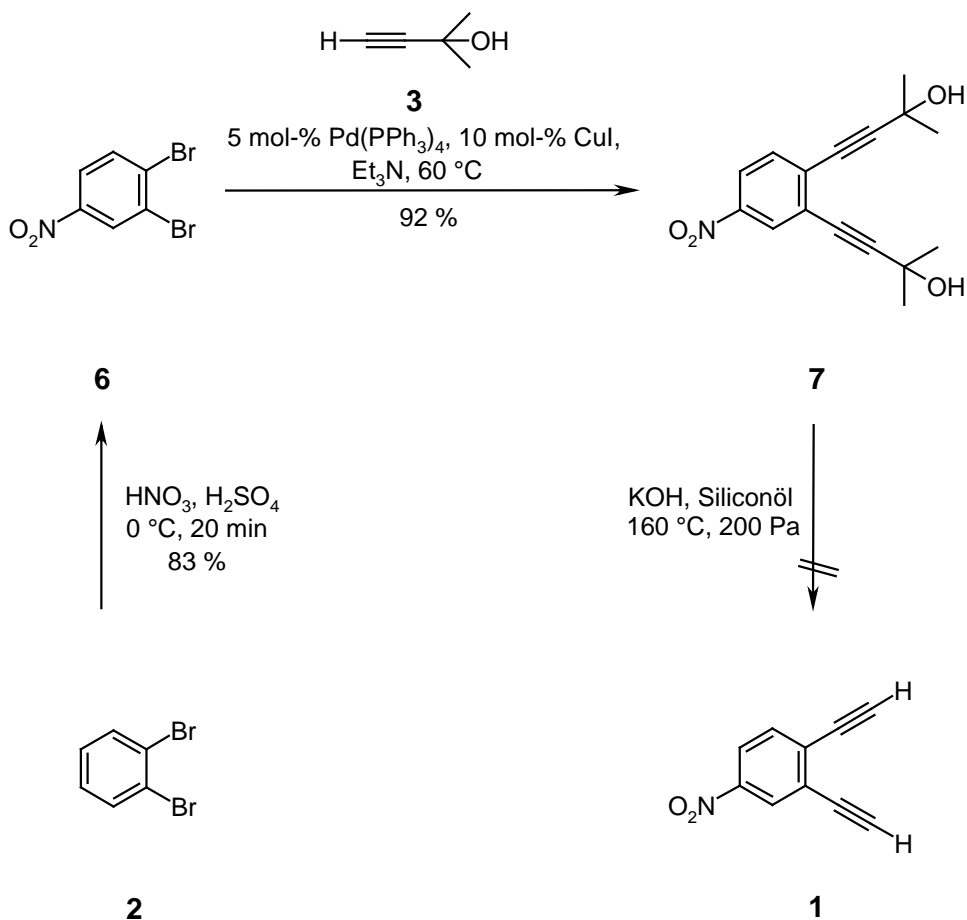
zungsschritt konnte die Zersetzung des 1,2-Diethinylbenzol **5** durch Verwendung von Silikonöl als Lösungsmittel stark herabgesetzt werden (siehe Abb. 2).<sup>3</sup>



**Abbildung 2:** Optimierte Synthese von 1,2-Diethinylbenzol **5**.

Diese Synthesestrategie wird auf die Synthese der Nitroverbindung **1** übertragen (siehe Abb. 3). Die Nitrierung von 1,2-Dibrombenzol **2** liefert 1,2-Dibrom-4-nitrobenzol **6** in guten Ausbeuten. Das ebenfalls entstehende 1,2-Dibrom-3-nitrobenzol kann säulenchromatographisch sehr leicht abgetrennt werden.<sup>4</sup> Die Umsetzung von **6** mit 2-Methylbut-3-in-2-ol **3** mit  $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$  und  $\text{CuI}$  als Katalysatoren in Triethylamin als Lösungsmittel ergibt in sehr guten Ausbeuten von 92 % das geschützte Nitroendiin **7**. Bei der anschließenden Abspaltung der Schutzgruppe kommt es jedoch zur Zersetzung der Verbindungen. Im nicht substituierten Fall wird das freigesetzte 1,2-Diethinylbenzol **5** sofort aus der Reaktionsmischung abdestilliert, so daß es nur eine sehr kurze Zeit einer thermischen Belastung ausgesetzt ist. 1,2-Diethinyl-4-nitrobenzol **1** hat einen höheren

Siedepunkt als 1,2-Diethinylbenzol **5**, kann deswegen nicht mehr aus der Reaktionsmischung abdestilliert werden und zersetzt sich bei 160°C.



**Abbildung 3:** Versuch der Synthese von 1,2-Diethinyl-4-dinitrobenzol **1** mit Hilfe der baseninduzierten Retro-*Farvorskii*-Reaktion.

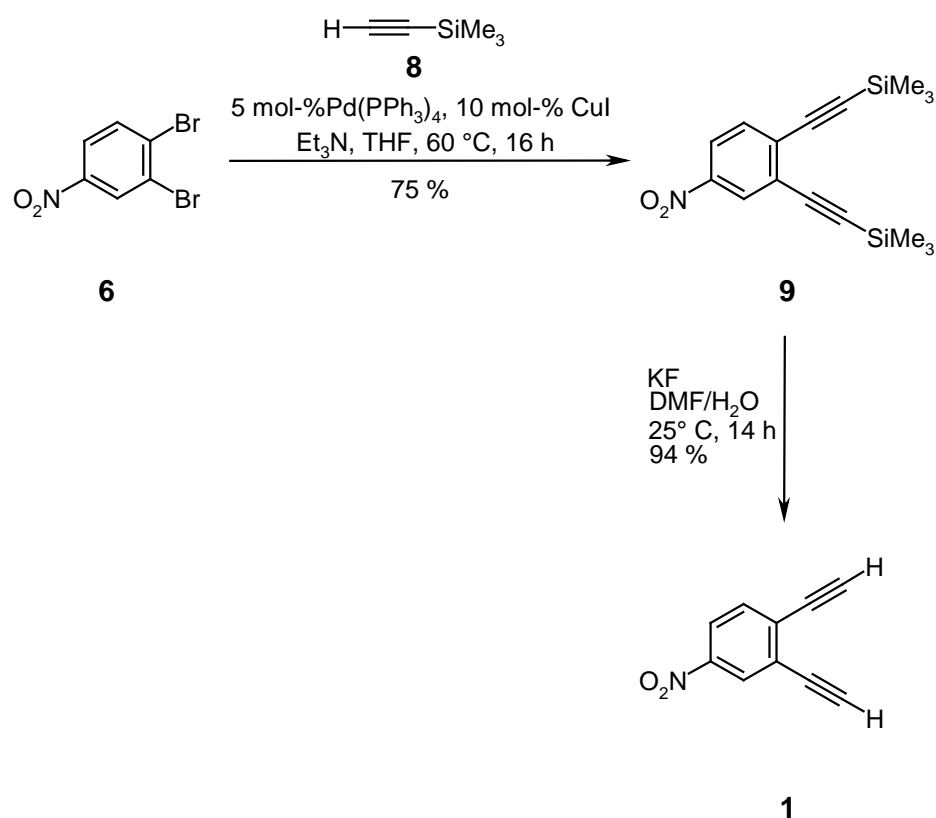
Da das Nitroendiin **1** nicht mit Hilfe der Retro-*Farvorskii*-Reaktion synthetisiert werden konnte, wird nun die Syntheseroute über das Ethinyltrimethylsilan **8** eingeschlagen. Hier kann die Entschützung zum Zielmolekül unter milderer Bedingungen durchgeführt werden.

1,2-Dibrom-4-nitrobenzol **6** wird in einer Pd-katalysierten Reaktion mit Ethinyltrimethylsilan **8** in guten Ausbeuten von 75% zum 4-Nitro-1,2-bis(trimethylsilyl)ethinylbenzol **9** umgesetzt (siehe Abb. 4).

Die bei der Umkristallisation von **7** aus Ethanol gewonnenen Kristalle werden einer Röntgenstrukturanalyse unterzogen. Die genaue Strukturbestimmung ist jedoch nicht

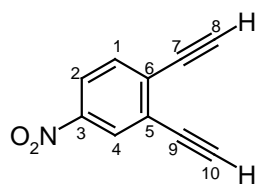
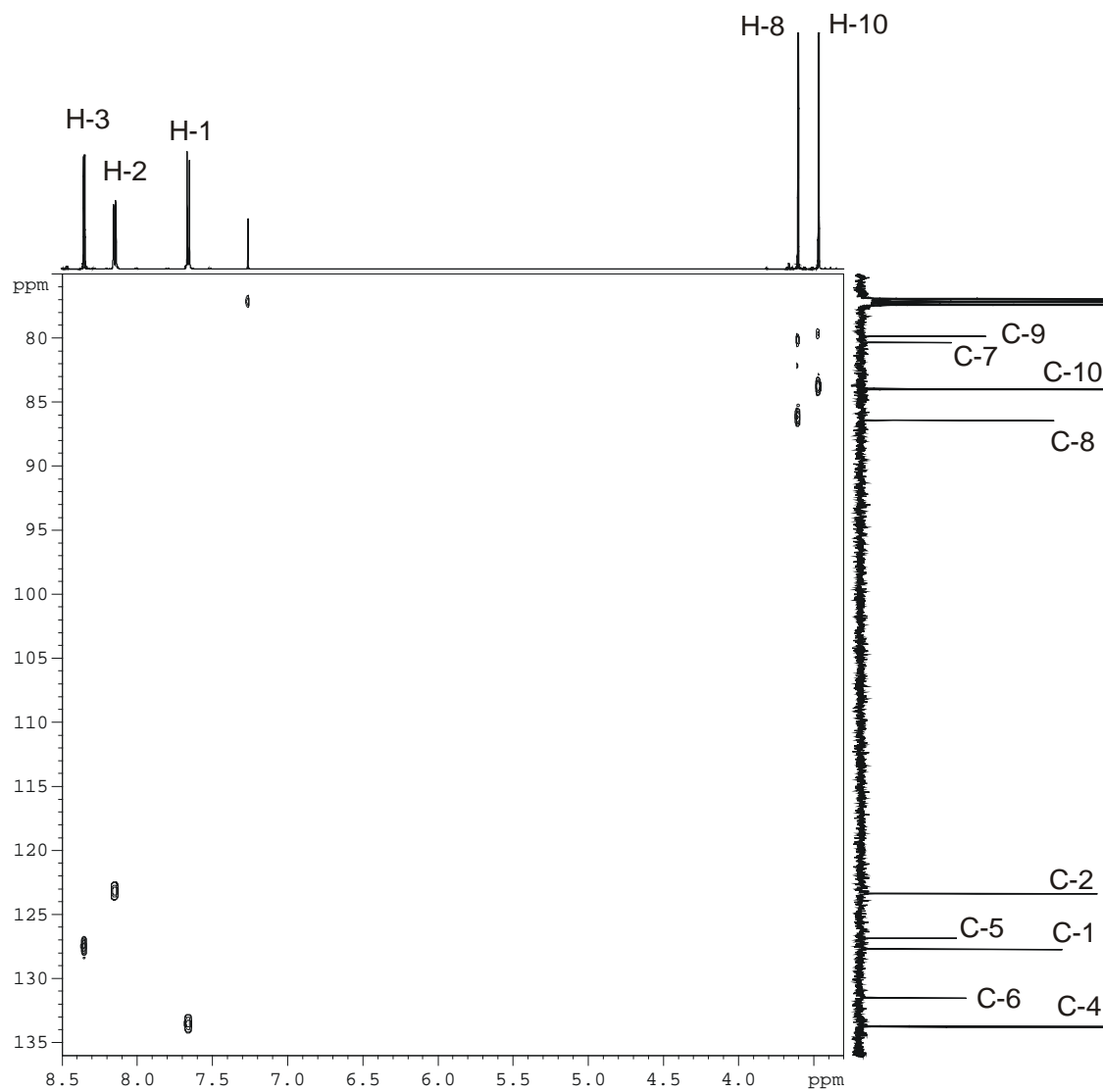
exakt möglich. Die Bestimmung von Gitterkonstanten und Auslöschungsregeln führt zu einem orthorhombischen System und die Raumgruppe sollte die zentrosymmetrische Raumgruppe  $P m c n$  (No. 62) sein. Bezogen auf das Volumen der Elementarzelle könnten vier Moleküle in dieser Elementarzelle enthalten sein. Das Molekül scheint bezüglich seiner Ausrichtung fehlgeordnet zu sein.

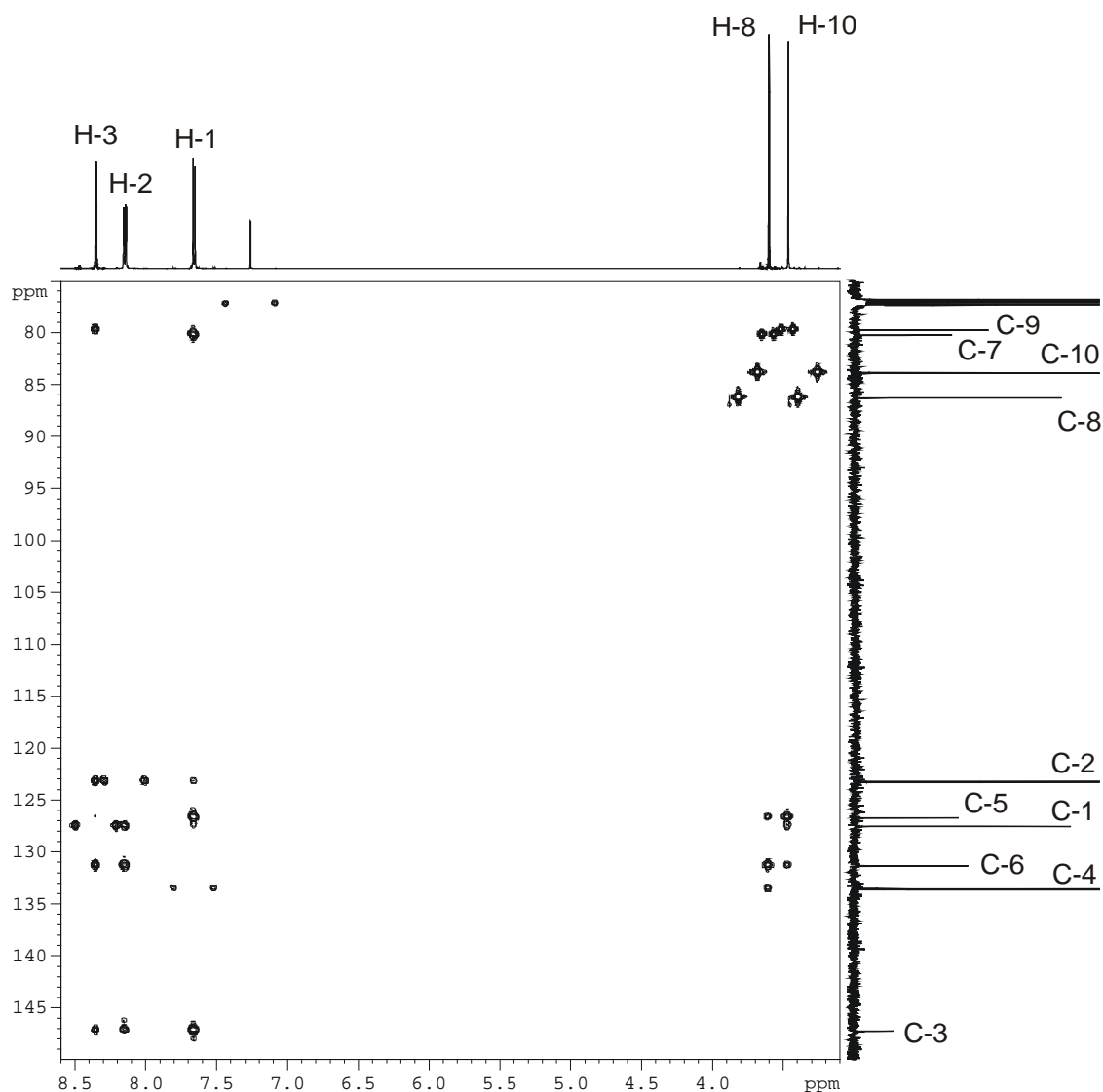
Anschließend werden die TMS-Schutzgruppen unter Standardbedingungen mit Tetra-butylammoniumfluorid entfernt; das entschützte Nitroendiin **1** wird in guten Ausbeuten von 94 % erhalten.



**Abbildung 4:** Synthese von 1,2-Diethinyl-4-dinitrobenzol **1**.

Mit Hilfe von zweidimensionalen NMR-Techniken (HMQC und HMBC) können alle NMR-Signale entsprechenden Kohlenstoff- und Wasserstoffatomen zugeordnet werden.

**1****Abbildung 5:** 1,2-Diethinyl-4-nitrobenzol **1**.**Abbildung 6:** HMQC-Spektrum von Verbindung **1**.



**Abbildung 7:** HMBC-Spektrum von Verbindung **1**.

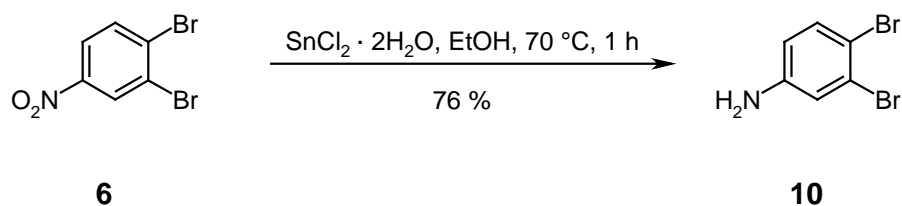
Die Wasserstoffatome H-1, H-2 und H-4 können eindeutig aufgrund ihrer Aufspaltungsmuster und ihrer Kopplungskonstanten zugeordnet werden. Das Signal für H-1 hat eine chemische Verschiebung von  $\delta = 7.66$ , H-2 von  $\delta = 8.15$ . Hier deutet die große Kopplungskonstante von 8.5 Hz auf das benachbarte H-1 hin und die mittlere Kopplungskonstante von 2.2 Hz auf H-4. Das Signal von H-4 zeigt bei  $\delta = 8.35$  eine Kopplung mit H-2. Mit Hilfe des HMQC-Spektrums können die entsprechenden Signale für die Kohlenstoffe C-1, C-2 und C-3 zugeordnet werden. Das Signal von C-1 hat demnach eine Verschiebung von  $\delta = 127.4$ , das Signal von C-2 von  $\delta = 123.2$  und das Signal von C-4 von  $\delta = 133.5$ . Das Signal von H-8 sollte im HMBC-Spektrum eine

Kopplung mit dem Signal von C-1, nicht aber mit dem Signal von C-4 zeigen. Daher kann H-8 eindeutig das Singulett mit einer chemischen Verschiebung von  $\delta = 3.61$  zugeordnet werden. Daraus ergibt sich für das Signal von H-10 eine chemische Verschiebung von  $\delta = 3.47$ . Das HMBC-Spektrum zeigt auch eine Kopplung des Signals von H-10 mit dem Signal von C-4. Mit Hilfe des HMQC-Spektrums können nun die chemischen Verschiebungen der Signale von C-8 und C-10 bestimmt werden. Für das Signal von C-8 ergibt sich eine chemische Verschiebung von  $\delta = 86.3$ , für das Signal von C-10 von  $\delta = 83.8$ . Das Signal von C-7 muß im HMBC-Spektrum sowohl mit dem Signal von H-1 als auch mit dem Signal von H-8 verknüpft sein. Auf der anderen Seite muß das Signal von C-9 sowohl mit dem Signal von H-4 als auch mit dem Signal von H-10 verknüpft sein. Daraus ergibt sich für das Signal von C-7 eine chemische Verschiebung von  $\delta = 80.2$  und für das Signal von C-9 eine chemische Verschiebung von  $\delta = 79.7$ . Das Signal von C-6 sollte eine starke Kopplung mit dem Signal von H-2 und H-8 zeigen. Im Gegensatz dazu sollte das Signal von C-5 keine Kopplung mit dem Signal von H-2 zeigen, jedoch eine starke Kopplung mit dem Signal von H-10. Daraus ergeben sich für das Signal von C-6 eine chemische Verschiebung von  $\delta = 131.2$  und für das Signal von C-5 eine chemische Verschiebung von  $\delta = 126.6$ . Das einzige noch nicht zugeordnete Signal ist das von C-3. Es ergibt sich für das Signal von C-3 eine chemische Verschiebung von  $\delta = 147.1$ . Ebenfalls bestätigt wird dies durch eine starke Kopplung des Signals von C-3 mit dem Signal von H-1 und schwächeren Kopplungen mit den Signalen von H-2 und H-4.

Durch eine Reduktion der Nitrogruppe in **1** zur Aminogruppe würde man ein Endiin mit einem elektronenschiebenden Substituenten am aromatischen System erhalten.

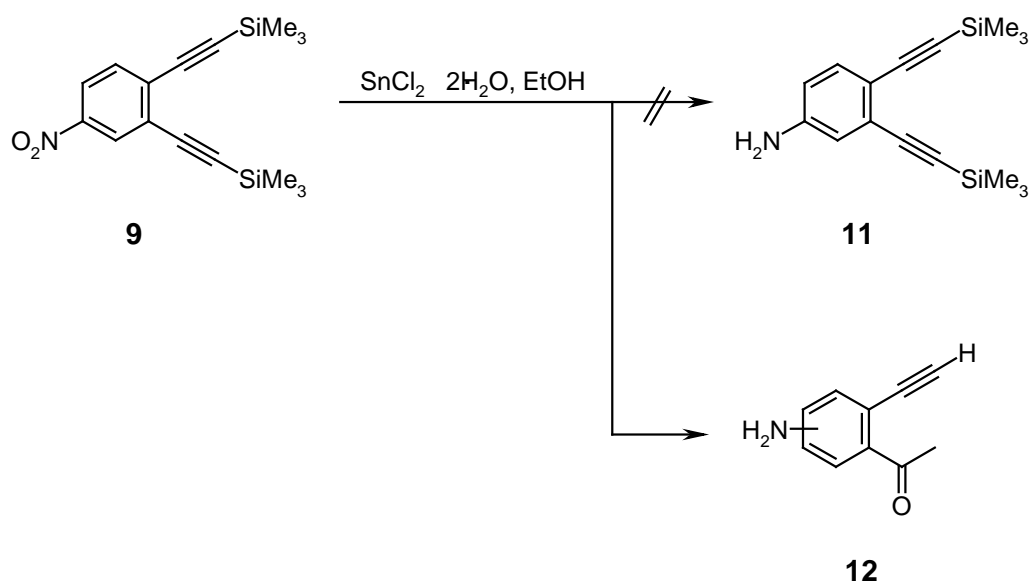
1,2-Dibrom-4-nitrobenzol **6** kann in guten Ausbeuten von 76 % mit Zinnchlorid-Dihydrat in das 3,4-Dibromphenylamin **12** (siehe Abb. 8) überführt werden.<sup>5</sup>





**Abbildung 8:** Hydrierung von **6** mit Zinnchlorid-Dihydrat.

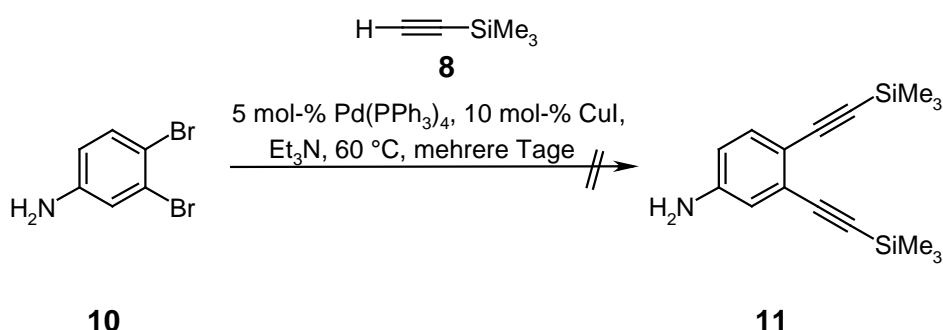
Wird diese Methode jedoch auf Verbindung **9** übertragen, so wird nicht das gewünschte Aminoendiin **11** gebildet (siehe Abb. 9). Ein breites Resonanzsignal im  $^1\text{H}$  NMR-Spektrum bei  $\delta = 4.10$  zeigt, daß sich die Aminogruppe gebildet hat, aber es kommt zusätzlich zu einer Addition von Wasser an eine Dreifachbindung unter Bildung der entsprechenden Carbonylverbindung **12**. Ein Resonanzsignal bei  $\delta = 2.64$  im  $^1\text{H}$  NMR-Spektrum für die Acetylgruppe bestätigt diese Vermutung. Ein Resonanzsignal bei  $\delta = 3.35$  eines Acetylenwasserstoffatoms bei gleichzeitigem Vorhandensein eines Resonanzsignals bei  $\delta = 0.29$  weist auf eine teilweise Entschützung der noch vorhandenen Ethinylgruppe hin. Eine Aussage darüber, welche der beiden Ethinylgruppen hydroliert wird, ist nicht möglich.



**Abbildung 9:** Versuch der Hydrierung von **9** mit Hilfe von Zinnchlorid Dihydrat.

Bei der Verwendung von Ammoniumformiat und Palladium auf Aktivkohle wird in sehr geringen Ausbeuten ein Gemisch aus verschiedenen Hydrierungsprodukten erhalten.

Da die Aminoendiine auf diese Art und Weise nicht dargestellt werden konnten, sollte nun die Nitrogruppe zuerst hydriert werden und dann das Aminoendiin **11** durch eine *Sonogashira-Hagiara*-Kupplung aufgebaut werden. Jedoch ist auch nach mehrtägigen Rühren bei verschiedenen Temperaturen, kein Reaktionsumsatz festzustellen (siehe Abb. 10).

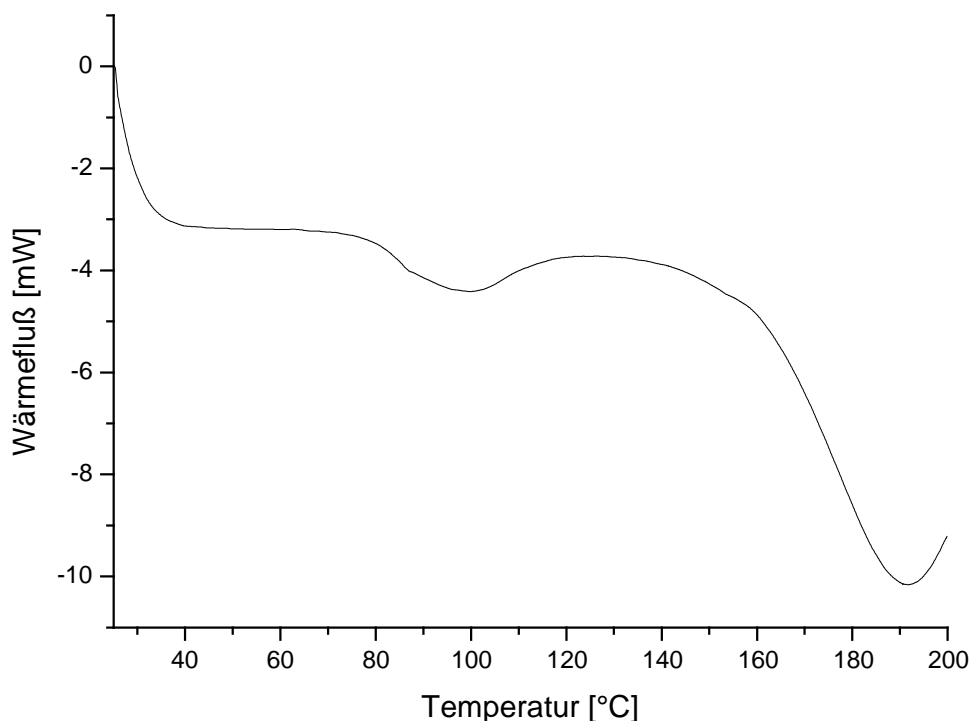


**Abbildung 10:** *Sonogashira-Hagiara*-Kupplung von 3,4-Dibromphenylamin **10**.

Da während der Bearbeitung dieses Themas in der Literatur ein ausführlicher Artikel<sup>6</sup> über dieses Thema erschienen ist, wurden die Arbeiten auf diesem Gebiet eingestellt und nur das schon synthetisierte Nitroendiin **1** mit Hilfe der Differential Scanning Calorimetry (DSC) untersucht.

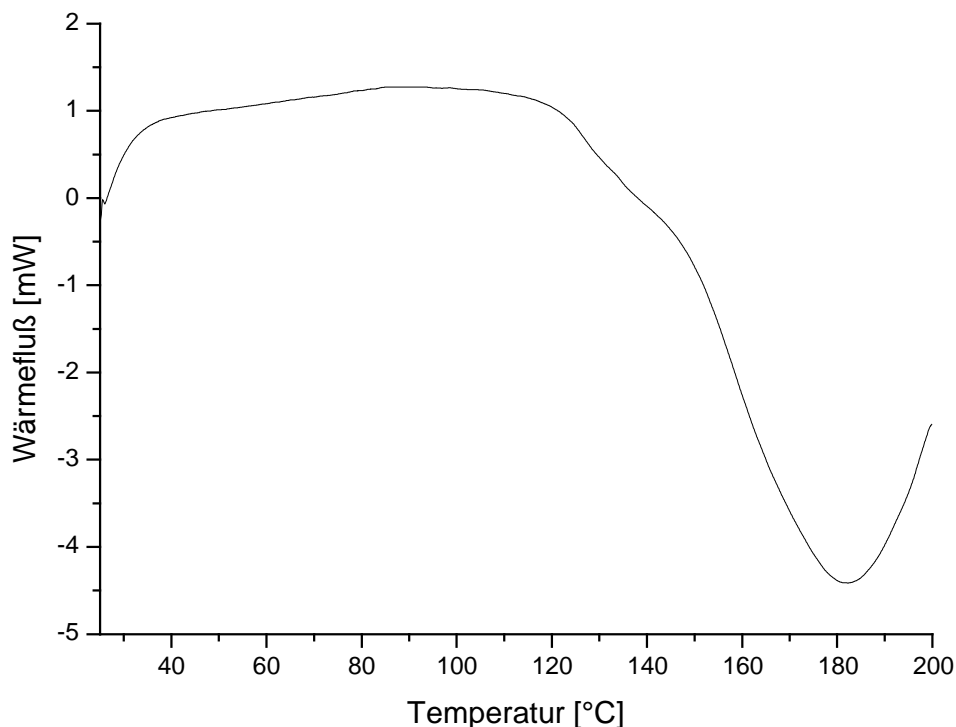
### 3.3 Untersuchung des Nitroendiins mit Hilfe der DSC

Die thermische Cyclisierung des Nitroendiins **1** wird mit Hilfe von DSC-Messungen untersucht. Dazu wird eine Lösung von 28 mg 1,2-Diethinyl-4-nitrobenzol **1** in 1 ml 1,4-Cyclohexadien/Benzol (1:2)-Lösung von 25°C auf 200°C erhitzt. Die Heizrate beträgt 5 K/min. Das Diagramm der DSC-Messung zeigt Abbildung 11.



**Abbildung 11:** DSC-Messung von **1** in CHD/Benzol als Lösungsmittel.

Man erkennt deutlich zwei Peaks, was darauf schließen läßt, daß unter diesen Bedingungen zwei Reaktionen ablaufen. Die eine Reaktion beginnt bei einer Temperatur von ca. 79 °C und erreicht eine maximale Geschwindigkeit bei 100°C. Die zweite Reaktion hat eine Starttemperatur von ca. 151 °C und erreicht eine maximale Geschwindigkeit bei 193°C. Neben der Cyclisierungsreaktion könnte es unter diesen Bedingungen aufgrund der reduzierenden Wirkung des 1,4-Dicyclohexadiens zu einer Reduktion der Nitrogruppe kommen. Deswegen wird die DSC-Messung in dem Lösungsmittelgemisch THF/Benzol wiederholt, da die reduzierende Wirkung von THF schwächer ist. Eine DSC-Messung unter ansonsten gleichen Bedingungen liefert das Diagramm in Abbildung 12.

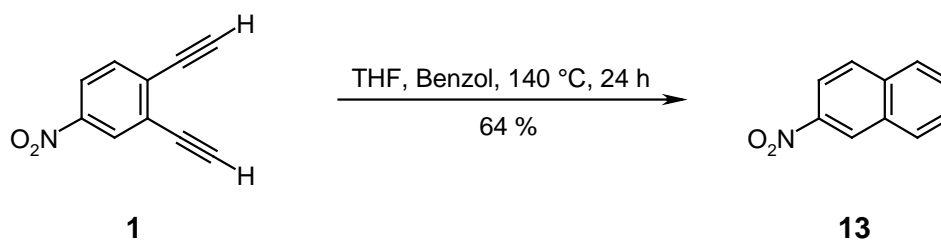


**Abbildung 12:** DSC-Messung von **1** in THF/Benzol als Lösungsmittel.

Es ist nur ein Peak zu erkennen mit einer Starttemperatur von 119 °C und einer maximalen Geschwindigkeit der Reaktion bei einer Temperatur von 183 °C. Durch einen Vergleich der Starttemperatur der Cyclisierung von **1** mit der Starttemperatur anderer Endiine lassen sich prinzipiell Aussagen über die Reaktivität von **1** machen. Es liegen jedoch noch keine DSC-Daten anderer vergleichbarer Endiine vor, so daß keine Aussagen über den Einfluß der Nitrogruppe auf die Reaktivität der *Bergman*-Cyclisierung mit Hilfe der DSC gemacht werden können.

Zur Bestimmung der Reaktionsprodukte wird die Thermolyse von **1** in dem Lösungsmittelgemisch THF/Benzol wiederholt.

Nach 24stündiger Thermolyse von **1** in THF/Benzol bei 140 °C wird das erwartete *Bergman*-Cyclisierungsprodukt **13** in 64 % Ausbeute erhalten (siehe Abb. 13).



**Abbildung 13:** Bergman-Cyclisierung von **1**.

Die Struktur von **13** wird durch einen Vergleich der analytischen Daten mit den Literaturwerten eindeutig bestätigt.<sup>7</sup>

Der Nitrosubstituent am Aromaten des Endiins hat also keinen Einfluß auf die Produktbildung der Bergman-Cyclisierung, da das erwartete Produkt gefunden wird.

### 3.4 Zusammenfassung

In diesem Kapitel wurde die Synthese von 1,2-Diethinyl-4-nitrobenzol **1** vorgestellt. Verbindung **1** ist über eine *Sonogashira-Hagiara*-Kupplung mit Ethinyltrimethylsilan **8** und anschließende Entschützung der TMS-Schutzgruppen mit Kaliumfluorid in DMF zugänglich. Eine alternative Synthese mit 2-Methylbut-3-in-2-ol **3** und anschließender *Retro-Farvorskii*-Reaktion führte nicht zum gewünschten Produkt. Das 1,2-Diethinyl-4-nitrobenzol **1** ist unter den Entschützungsbedingungen nicht stabil. Nitroendiin **1** läßt sich nicht unter Standardreaktionsbedingungen in das entsprechende Aminoderivat 3,4-Diethinylphenylamin **12** überführen.

Mit DSC-Messungen wurde die Reaktivität von **1** untersucht. Da in diesem Fall aber DSC-Vergleichsdaten von entsprechenden Endiinen, z.B. des 1,2-Diethinylbenzols **5** nicht vorhanden sind, können keine Aussagen über den Einfluß der Nitrogruppe auf die Reaktivität von **1** gemacht werden.

Durch die DSC-Messungen konnte das Vorhandensein von Nebenreaktionen bestätigt werden, die abhängig von den verwendeten Versuchsbedingungen sind.

Eine Produktanalyse des Reaktionsgemisches nach der Cyclisierung zeigte das Vorhandensein des erwarteten *Bergman*-Cyclisierungsproduktes 2-Nitronaphthalin **13**.

### 3.5 Experimenteller Teil

#### 3.5.1 Allgemeines

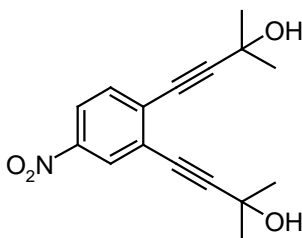
$^1\text{H}$  NMR: Bruker Avance 600 (600 MHz), Bruker Avance 400 (400 MHz), Bruker AM 400 (400 MHz), Bruker Avance 300 (300 MHz), Bruker AC 250 (250 MHz) und Bruker AC 200 (200 MHz): Alle Spektren wurden in deuterierten Lösungsmitteln aufgenommen und entweder auf Tetramethylsilan ( $\delta = 0.00$  ppm) oder den Restprotonenpeak des Lösungsmittels referenziert.<sup>8</sup> Die Signalaufspaltung wird wie folgt abgekürzt: s = Singulett, d = Duplett, t = Triplett, q = Quartett, m = Multiplett. –  $^{13}\text{C}$  NMR: Bruker Avance 600 (150 MHz), Bruker Avance 400 (100 MHz), Bruker AM 400 (100 MHz), Bruker Avance 300 (75 MHz), Bruker AC 250 (62 MHz) und Bruker AC 200 (50 MHz): Die Spektren wurden auf die C-D-Kopplung der jeweiligen Lösungsmittel referenziert.<sup>8</sup> Die Multiplizität der  $^{13}\text{C}$ -Signale wurde durch die DEPT-Aufnahmetechnik mit einem Pulswinkel von  $135^\circ$  und  $90^\circ$  bestimmt und wie folgt angegeben: (+) für  $\text{CH}_3$  oder  $\text{CH}$ , (–) für  $\text{CH}_2$  und ( $\text{C}_{\text{quart}}$ ) für quartäre C-Atome. – IR: Nicolet DX 320 FT-IR. – MS: Finnigan MAT 8430 (TU Braunschweig) und Finnigan MAT 311 A (Universität Regensburg). Die Ionisation erfolgte mittels Ionenstoßionisation (EI, 70 eV), Elektronensprayionisation (ESI), Feldionisations/Felddesorption (FI/FD) oder Chemischer Ionisation (CI). – UV: Dioden Array Spektrometer HP 8452. – Schmelzpunkte wurden mit einer Apparatur nach Tottoli der Firma Büchi bestimmt und sind nicht korrigiert. – Elementaranalysen: Institut für Pharmazie (TU Braunschweig), Institut für Anorganische und Analytische Chemie (TU Braunschweig) und Zentrale Analytik der NWF IV (Universität Regensburg). Analytische HPLC: LC-System HP 1090M mit DA-Detektor, Chromatographiesäule Phenomenex Luna C 18 ( $3\mu\text{m}$ , 15 mm, 4.6 mm). – HPLC-MS: LC-System Agilent 1100 mit MS-Detektor Finnigan MAT TSQ 7000 (ESI); Chromatographiesäule Phenomenex Luna C 18 ( $3\mu\text{m}$ , 15 mm, 2.0 mm) und Phenomenex Luna C 18 ( $3\mu\text{m}$ , 15 mm, 4.6 mm) – Röntgenstrukturanalysen: Siemens P4 Diffraktometer mit LT-2 Tieftemperaturaufsatz, STOE STADI-4 Diffraktometer (beide TU Braunschweig) und STOE-IPDS Diffraktometer (Universität Regensburg) jeweils mit  $\text{Mo-K}\alpha$ -Strahlung. Die Auswertung erfolgte mit den Programmen SHELXL-93,<sup>9</sup> SIR97<sup>10</sup> und SHELXL-97.<sup>11</sup> – Die verwandten Lö-

sungsmittel wurden nach den üblichen Labormethoden gereinigt und getrocknet.<sup>12</sup> – Säulenchromatographie (SC): Merck Kieselgel (70-230 mesh). – Dünnschichtchromatographie (DC): Machery-Nagel Polygram SIL G/UV254 (0.25 mm Kieselgel mit Fluoreszenzindikator auf Kunststoffolie, Detektion mit UV-Licht bei 254 nm, durch Entwickeln in einer Iodkammer sowie durch Eintauchen in eines der folgenden Reagenzien<sup>13</sup> und anschließendes Entwickeln mittels Heißluftpistole:

- c) Lösung von 8.6 g Vanillin und 2.5 ml konz.  $\text{H}_2\text{SO}_4$  in 200 ml EtOH.
- d) Lösung von 20 g Ammoniummolybdat und 0.4 g  $\text{Ce}(\text{SO}_4)_2$  in 400 ml 10 %iger  $\text{H}_2\text{SO}_4$ .

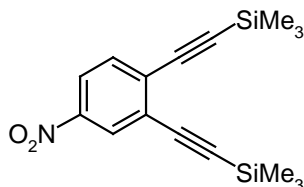
### 3.5.2 Darstellung der Verbindungen

1,2-Dibrom-4-nitrobenzol<sup>4</sup> und 3,4-Dibromphenylamin<sup>5</sup> sind nach literaturbekannten Verfahren hergestellt worden.



4-[4-Nitro-2-(3-hydroxy-3-methylbut-1-ynyl)phenyl]-2-methylbut-3-yn-2-ol (**7**): 4.22 ml (4.00 g, 14.4 mmol) 2-Methylbut-3-yn-2-ol **3** und 0.24 g (1.28 mmol) Kupfer(I)iodid werden bei 60 °C zu einer Suspension aus 0.74 g (0.64 mmol)  $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$  und 4.00 g (14.4 mmol) 1,2-Dibrom-4-nitrobenzol **6** in Triethylamin (60 ml) gegeben. Die Reaktionsmischung wird für 6 h bei 60 °C gerührt. Anschließend wird das Lösungsmittel entfernt, der Rückstand in Diethylether aufgenommen und dreimal mit gesättigter Ammoniumchlorid-Lösung ausgeschüttelt. Die vereinigten, organischen Phasen werden mit  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum bis zur Trockne eingengt. SC (PE:Et<sub>2</sub>O = 1:1) ergeben 3.82 g (13.3 mmol, 92 %) 4-[4-Nitro-2-(3-hydroxy-3-methylbut-1-ynyl)phenyl]-2-methylbut-3-yn-2-ol **7** ( $R_f$  = 0.14) als einen farblosen Fest-

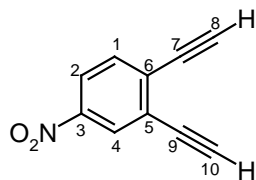
stoff. - Smp.: 104 °C - IR (KBr):  $\tilde{\nu}$  = 3735 cm<sup>-1</sup>, 3552, 3384, 2983, 2935, 2360, 2229, 1573, 1521, 1465, 1348, 1272, 1167, 964, 942, 902, 815, 746, 559. - UV/VIS (CH<sub>3</sub>CN):  $\lambda_{\text{max}}$  (lg  $\epsilon$ ) = 194 nm (3.928), 234 (4.318), 264 (4.285), 312 (4.126). - <sup>1</sup>H NMR (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 1.65 ppm (s, 12H, CH<sub>3</sub>), 7.52 (dd, <sup>3</sup>J = 8.6 Hz, <sup>5</sup>J = 0.5 Hz, 1H), 8.09 (dd, <sup>3</sup>J = 8.6 Hz, <sup>4</sup>J = 2.4 Hz, 1H) 8.24 (dd, <sup>4</sup>J = 2.4 Hz, <sup>5</sup>J = 0.5 Hz, 1H). - <sup>13</sup>C NMR (63 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 31.1 ppm (+), 31.2 (+), 65.7 (C<sub>quart</sub>), 65.8 (C<sub>quart</sub>), 79.1 (C<sub>quart</sub>), 79.7 (C<sub>quart</sub>), 100.7 (C<sub>quart</sub>), 103.5 (C<sub>quart</sub>), 122.5 (+), 126.0 (+), 127.1 (C<sub>quart</sub>), 131.8 (+), 131.9 (C<sub>quart</sub>), 146.6 (C<sub>quart</sub>). - MS (CI) m/z (%): 305 (100) [M+NH<sub>4</sub><sup>+</sup>], 287 (10) [M+NH<sub>4</sub><sup>+</sup>-H<sub>2</sub>O], 269 (4) [M+NH<sub>4</sub><sup>+</sup>-2H<sub>2</sub>O]. - C<sub>16</sub>H<sub>17</sub>NO<sub>4</sub> (287.3): ber. C 66.89 H 5.96 N 4.88; gef. C 66.84 H 5.84 N 4.80.



*4-Nitro-1,2-bis(trimethylsilyl)ethynylbenzol (9)*: 2.25 g (8.00 mmol) 1,2-Dibrom-4-nitrobenzol **6**, 0.93 g (0.80 mmol) Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub>, 0.11 g (0.40 mmol) PPh<sub>3</sub>, 3.40 ml (2.35 g, 24.0 mmol) Ethynyltrimethylsilan **8** und 3.30 ml (2.42 g, 24.00 mmol) Triethylamin werden in 30 ml trockenem THF gelöst. Die Reaktionsmischung wird 20 min. bei Raumtemperatur gerührt und dann mit 0.15 g (0.80 mmol) Kupfer(I)iodid versetzt. Die Reaktionsmischung wird 16 h bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wird das Lösungsmittel entfernt und der Rückstand wird in Diethylether aufgenommen und dreimal mit gesättigter Ammoniumchlorid-Lösung ausgeschüttelt. Die vereinigten, organischen Phasen werden mit Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum bis zur Trockne eingeengt. SC (PE:CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> = 1:1) und anschließende Umkristallisation mit Ethanol/Wasser ergeben 1.89 g (6.00 mmol, 75 %) 4-Nitro-1,2-bis-(trimethylsilyl)ethynylbenzol **9** (*R*<sub>f</sub> = 0.68) als einen gelben Feststoff. - Smp.: 119-121 °C – IR (KBr):  $\tilde{\nu}$  = 2961 cm<sup>-1</sup>, 2901, 2158, 1573, 1524, 1347, 1249, 1193, 1081, 848, 761, 677, 649, 509. - UV/VIS (CH<sub>3</sub>CN):  $\lambda_{\text{max}}$  (lg  $\epsilon$ ) = 230 nm (4.287), 240 (4.350), 272 (4.442), 316 (4.260). - <sup>1</sup>H NMR (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 0.29 ppm (s, 9H, Si(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 0.30 (s, 9H,



Si(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>, 0.30 (s, 9H, Si(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 7.59 (dd, <sup>3</sup>J = 8.6 Hz, <sup>5</sup>J = 0.5 Hz, 1H), 8.08 (dd, <sup>3</sup>J = 8.6 Hz, <sup>4</sup>J = 2.4 Hz, 1H), 8.31 (dd, <sup>4</sup>J = 2.4 Hz, <sup>5</sup>J = 0.5 Hz, 1H). - <sup>13</sup>C NMR (63 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = -0.1 ppm (+), -0.2 (+), 100.9 (C<sub>quart</sub>), 101.4 (C<sub>quart</sub>), 101.8 (C<sub>quart</sub>), 104.9 (C<sub>quart</sub>), 122.6 (+), 127.2 (+), 127.3 (C<sub>quart</sub>), 131.9 (C<sub>quart</sub>), 133.1 (+), 146.7 (C<sub>quart</sub>). - MS (EI, 70eV) m/z (%): 315 (31) [M<sup>+</sup>], 300 (45) [M<sup>+</sup>-CH<sub>3</sub>], 73 (100) [Si(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub><sup>+</sup>]. - C<sub>16</sub>H<sub>21</sub>NO<sub>2</sub>Si<sub>2</sub> (315.5): ber. C 60.91 H 6.71 N 4.44; gef. C 60.95 H 6.70 N 4.34.

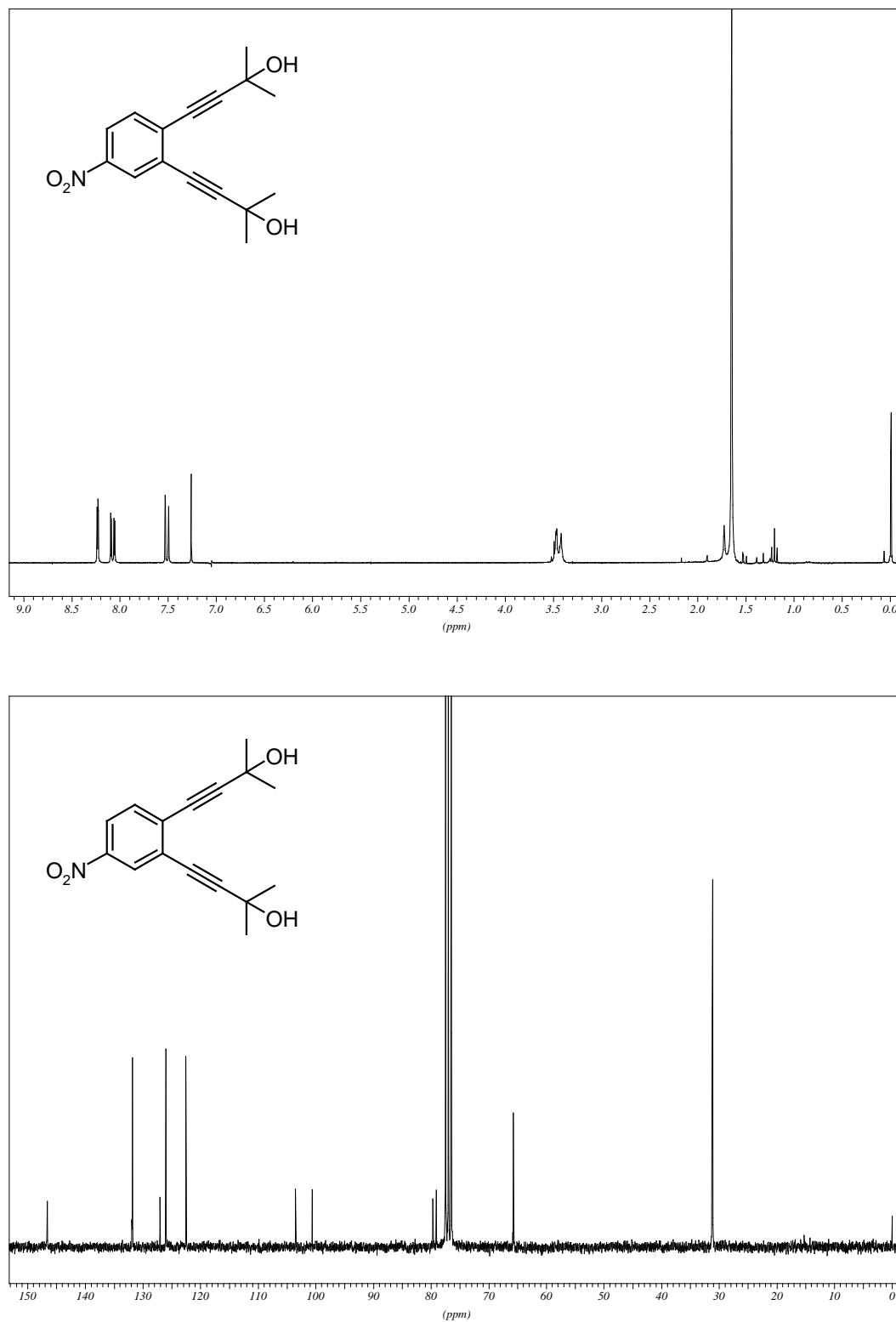


*1,2-Diethynyl-4-nitrobenzol (1)*:<sup>14</sup> Zu einer Lösung von 0.83 g (2.64 mmol) 4-Nitro-1,2-bis(trimethylsilanylethynyl)benzol **9** in 30 ml DMF und 2 ml H<sub>2</sub>O werden 0.31 g (5.30 mmol) Kaliumfluorid gegeben und die Reaktionsmischung wird 14 h bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wird die Reaktionsmischung mit soviel H<sub>2</sub>O versetzt, bis eine farblose Suspension entsteht. Die Suspension wird fünfmal mit CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden viermal mit H<sub>2</sub>O gewaschen, mit Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet und das Lösungsmittel wird am Rotationsverdampfer entfernt. SC (PE:CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> = 9:1) ergeben 0.42 g (2.48 mmol, 94 %) 1,2-Diethynyl-4-nitrobenzol **1** (*R*<sub>f</sub> = 0.14) als einen rötlichen Feststoff. - Smp.: 89-91 °C - IR (KBr):  $\tilde{\nu}$  = 3280 cm<sup>-1</sup>, 2924, 2855, 2110, 1524, 1465, 1354, 1116, 909, 847, 804, 747, 682, 652. - UV/VIS (CH<sub>3</sub>CN): λ<sub>max</sub> (lg ε) = 210 nm (4.259), 218 (4.287), 238 (4.235), 290 (4.094), 330 (3.501). - <sup>1</sup>H NMR (600 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 3.47 ppm (s, 1H, HMQC/HMBC: H-10), 3.61 (s, 1H, HMQC/HMBC: H-8), 7.66 (d, <sup>3</sup>J = 8.5 Hz, 1H, HMQC/HMBC: H-1), 8.15 (dd, <sup>3</sup>J = 8.5 Hz, <sup>4</sup>J = 2.2 Hz, 1H, HMQC/HMBC: H-2), 8.35 (d, <sup>4</sup>J = 2.2 Hz, 2H, HMQC/HMBC: H-4). - <sup>13</sup>C NMR (150 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 79.7 ppm (C<sub>quart</sub>, HMQC/HMBC: C-9), 80.2 (C<sub>quart</sub>, HMQC/HMBC: C-7), 83.8 (+, HMQC/HMBC: C-10), 86.3 (+, HMQC/HMBC: C-8), 123.2 (+, HMQC/HMBC: C-2), 126.6 (C<sub>quart</sub>, HMQC/HMBC: C-5), 127.4 (+, HMQC/HMBC: C-1), 131.2 (C<sub>quart</sub>, HMQC/HMBC:

C-6), 133.5 (+, HMQC/HMBC: C-4), 147.1 ( $C_{\text{quart}}$ , HMQC/HMBC: C-3). – MS (EI, 70eV)  $m/z$  (%): 171 (100)  $[M^+]$ , 125 (45)  $[M^+ - \text{NO}_2]$ . -  $\text{C}_{10}\text{H}_5\text{NO}_2$  (171.16): ber. C 70.18 H 2.94 N 8.18; gef. C 69.39 H 2.99 N 8.14.

*Thermolyse von 1,2-Diethinyl-4-nitrobenzol (1):* 23 mg (135  $\mu\text{mol}$ ) 1,2-Diethinyl-4-nitrobenzol **1** werden in einem verschraubbaren Metalltiegel in 2 ml THF und 4 ml Benzol gelöst. Die Reaktionsmischung wird 24 h auf 140 °C erhitzt. Nach dem Erkalten der Reaktionsmischung wird das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. SC (PE:EtOAc = 5:1) ergeben 23 mg (87  $\mu\text{mol}$ , 64 %) 2-Nitronaphthalin **13** ( $R_f$  = 0.69) als ein farbloses Öl. Die spektroskopischen Daten stimmen mit den Literaturwerten überein.<sup>7</sup>

## 3.6 Spektrenanhang

Abbildung 14: <sup>1</sup>H und <sup>13</sup>C NMR-Spektren von Verbindung 7.

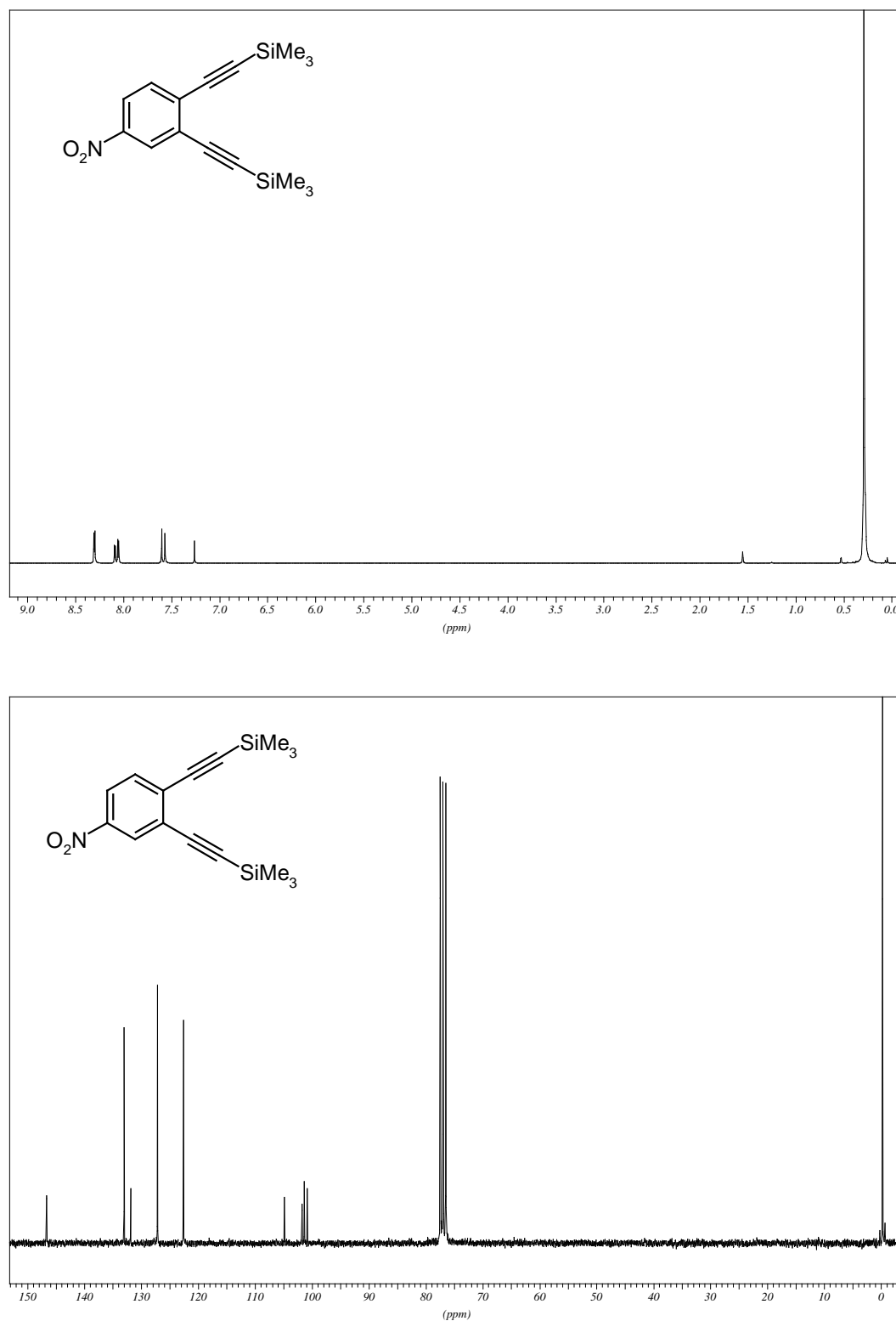


Abbildung 15: <sup>1</sup>H und <sup>13</sup>C NMR-Spektren von Verbindung 9.

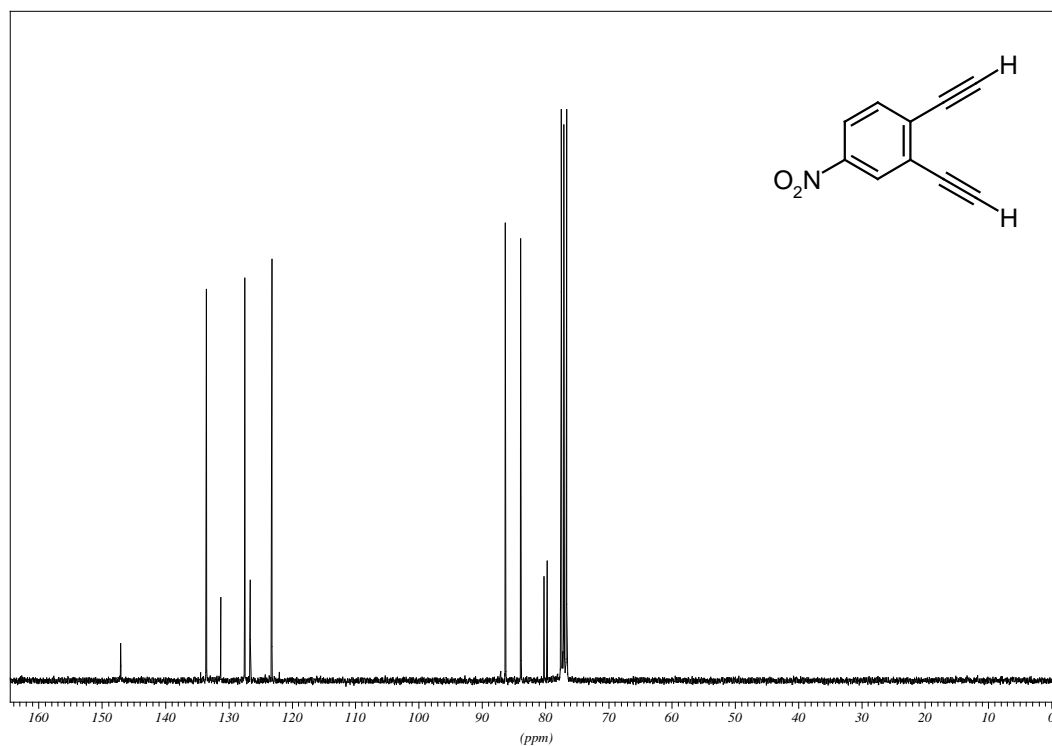
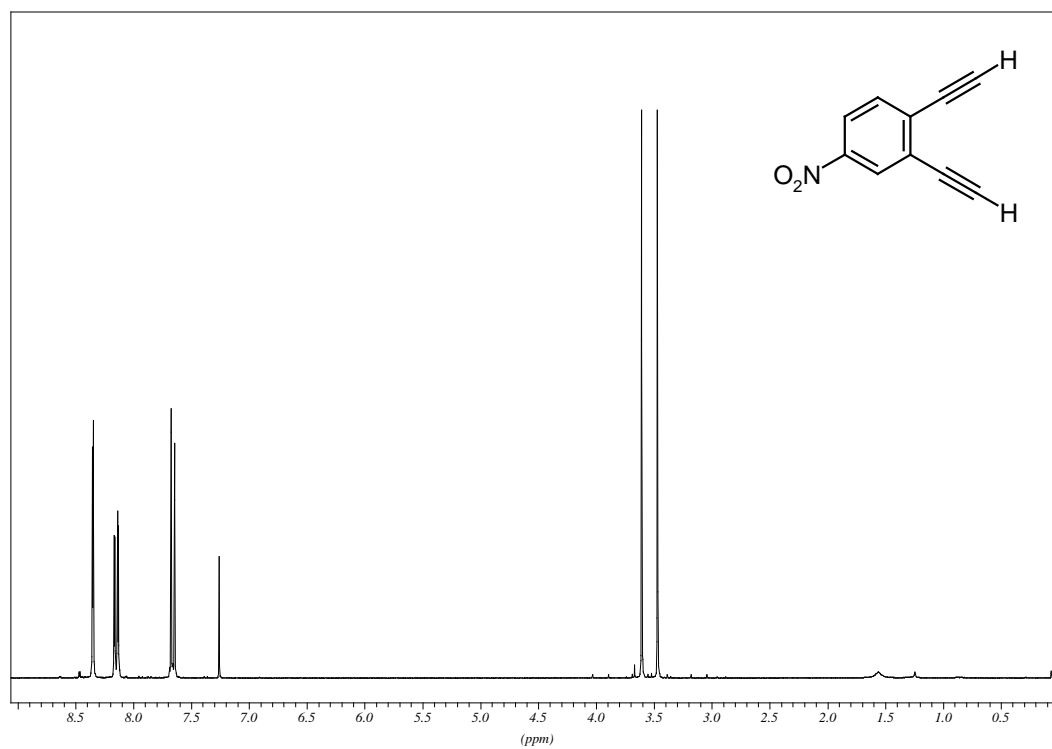


Abbildung 16:  $^1\text{H}$  und  $^{13}\text{C}$  NMR-Spektren von Verbindung 1.

### 3.7 Literatur und Anmerkungen

- [1] (a) K. C. Nicolaou, W.-D. Dai, Y. P. Hong S.-C. Tsay, K. K. Baldige, J. S. Siegel *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, 112, 7944-7953. - (b) A. Basak, J. C. Shain, U. K. Khamrai, K. R. Rudra, A. Basak *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **2000**, 1955-1964. - (c) M. F. Semmelhack, T. Neu, F. Foubelo *J. Org. Chem.* **1994**, 59, 5038-5047. - (d) D. L. Boger, J. Zhou *J. Org. Chem.* **1993**, 58, 3018-3024. - (e) W. R. Roth, H. Hopf, C. Horn *Chem. Ber.* **1994**, 127, 1765-1779. - (f) W. R. Roth, H. Hopf, T. Wasser, H. Zimmermann, C. Werner *Liebigs Ann.* **1996**, 1691-1695. - (g) P. G. Wenthold, R. R. Squires *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, 116, 6401-6412. - (h) J. Wisniewski Grissom, T. L. Calkins, H. A. McMillen, Y. Jiang *J. Org. Chem.* **1994**, 59, 5833-5835. - (i) G. B. Jones, P. M. Warner *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, 123, 2134-2145. - (j) N. Choy, C.-S. Kim, C. Ballesterro, L. Artigas, C. Diez, F. Lichtenberger, J. Shapiro, K. C. Russell *Tetrahedron Lett.* **2000**, 41, 6955-6958. - (k) I. V. Alabugin, M. Manoharan, S. V. Kovalenko *Org. Lett.* **2002**, 4, 1119-1122. - (l) F. Stahl, D. Moran, P. von Ragué Schleyer, M. Prall P. R. Schreiner *J. Org. Chem.* **2002**, 67, 1453-1461. - (m) T. Kaneko, M. Takahashi, M. Hirama *Tetrahedron Lett.* **1999**, 40, 2015-2018. - (n) K. K. Thoen, J. C. Thoen, F. M. Uckun *Tetrahedron Lett.* **2000**, 41, 4019-4024. - (o) S. Koseki, Y. Fujimura, M. Hirama *J. Phys. Chem. A* **1999**, 103, 7672-7675.
- [2] C. Huynh, G. Linstrumelle *Tetrahedron* **1988**, 44, 6337-6344.
- [3] B. König, W. Pitsch, M. Klein, R. Vasold, M. Prall, P. R. Schreiner *J. Org. Chem.* **2001**, 66, 1742-1746.
- [4] (a) A. L. Holleman *Recl. Trav. Chim. Pays-Bas* **1906**, 25, 202-205. - (b) R. Singh, G. Just *J. Org. Chem.* **1989**, 54, 4453-4457.

- [5] R. P. Hanzlik, P. E. Weller, J. Desai, J. Zheng, L. R. Hall, D. E. Slaughter *J. Org. Chem.* **1990**, 55, 2736-2742.
- [6] N. Choy, C.-S. Kim, C. Ballester, L. Artigas, C. Diez, F. Lichtenberger, J. Shapiro, K. C. Russell *Tetrahedron Lett.* **2000**, 41, 6955 - 6958.
- [7] (a) H. Cerfontain, Y. Zou, B. H. Bakker *Recl. Trav. Chim. Pays-Bas* **1994**, 113, 403-410. – (b) W. F. Bailey, E. A. Cioffi *Magn. Reson. Chem.* **1987**, 25, 181-183. – (c) K. S. Chiu, K. Biemann, K. Krishnan, S. L. Hill *Anal. Chem.* **1984**, 56, 1610-1615. – (d) H. Goerner, Helmut, D. Doepp *J. Chem. Soc., Perkin Trans.2* **2002**, 120 - 125. – (e) S.-T. Lin, Y.-F. Jih, P. P. Fu *J. Org. Chem.* **1996**, 61, 5271-5273.
- [8] M. Hesse, H. Meier, B. Zeeh, *Spektroskopische Methoden in der organischen Chemie*, 4. Auflage, Georg Thieme Verlag, Stuttgart **1991**.
- [9] G. M. Sheldrick, SHELXL93. Programm für Kristallstrukturverfeinerung. Universität Göttingen, **1993**.
- [10] A. Altomare, G. Cascarano, C. Giacovazzo, A. Guagliardi *J. Appl. Cryst.* **1993**, 26, 343 – 350.
- [11] G. M. Sheldrick, SHELXL97. Programm für Kristallstrukturverfeinerung. Universität Göttingen, **1997**.
- [12] (a) Autorenkollektiv, *Organikum*, 18. Auflage, Deutscher Verlag der Wissenschaften, Berlin **1990**, 638 – 659. – (b) L. F. Tietze, T. Eicher, *Reaktionen und Synthesen im organisch-chemischen Grundpraktikum*, 2. Auflage, Georg Thieme Verlag, Stuttgart **1991**, 547 – 551.
- [13] Broschüre, *Anfärbereagenzien für die Dünnschicht- und Papierchromatographie*, E. Merck, Darmstadt **1984**.

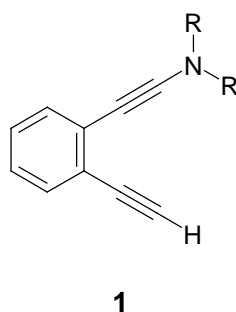
- [14] N. Choy, C.-S. Kim, C. Ballester, L. Artigas, C. Diez, F. Lichtenberger, J. Shapiro, K. C. Russell *Tetrahedron Lett.* **2000**, 41, 6955 - 6958 haben erstmals Verbindung **1** beschrieben, jedoch haben sie keine Charakterisierung veröffentlicht.



## 4 Stickstoffsubstituierte Endiine

### 4.1 Einleitung

*Schreiner et al.* sagten mit Hilfe computergestützter Berechnungen voraus, daß  $\sigma$ -elektronenziehende Substituenten die Reaktivität der *Bergman*-Cyclisierung beeinflussen.<sup>1</sup> Zu diesen Substituenten gehören auch stickstoffhaltige Substituenten. Daher wurden Endiine mit der Grundstruktur von **1** (siehe Abb. 1) synthetisiert und ihre thermische Reaktivität untersucht. Die theoretischen Vorhersagen sollen so durch experimentelle Daten bestätigt werden.



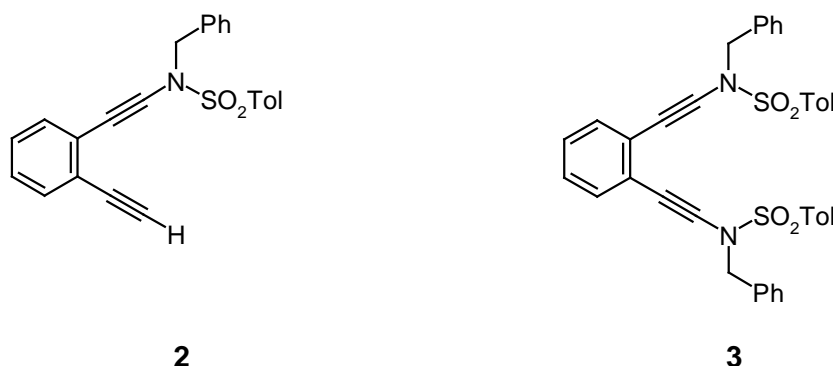
**Abbildung 1:** Grundstruktur eines Aminoendiins.

Stickstoffhaltige Endiine der Struktur **1** wurden bislang nicht beschrieben. Daher mußte zunächst eine Synthese für diese Endiine entwickelt werden.

Alkinamine sind extrem hydrolyseempfindliche Verbindungen, die keiner wäßrigen Aufarbeitung oder chromatographischen Reinigung mit Kieselgel standhalten.<sup>2</sup> Dies erschwert die Synthese der Endiine und auch die spätere Untersuchung extrem. Daher wird auf Alkinsulfonamide zurückgegriffen.

Im Gegensatz zu den Alkinaminen sind die entsprechenden Alkinsulfonamide meist kristalline, weitgehend luft- und hydrolyse stabile Verbindungen. Sie können wäßrig aufgearbeitet werden und durch Chromatographie mit Kieselgel ohne Probleme aufgereinigt werden. Diese Stabilität ist ein Resultat der elektronenziehenden Eigenschaften der Sulfongruppe, die sich auf die Alkineinheit auswirkt.<sup>3</sup> Aufgrund der Stabilität der

Alkinsulfonamide sollen als Zielmoleküle die Endiine **2** und **3** (siehe Abb. 2) dargestellt werden und ihre thermischen Eigenschaften untersucht werden.

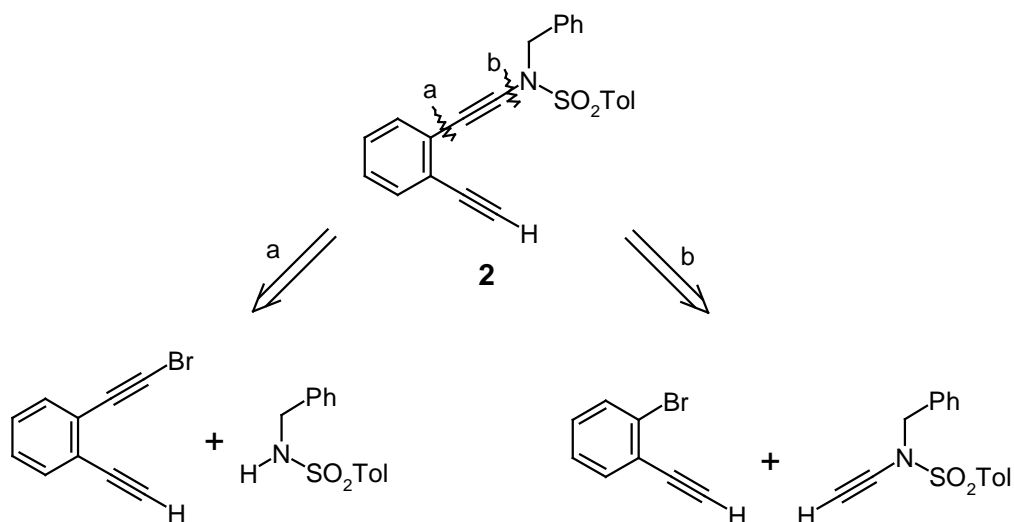


**Abbildung 2:** Zielmoleküle: Stabilisierte Endiinalkinaminde und -diaminde.

## 4.2 Synthese der Verbindungen

Endiin **2** kann prinzipiell auf zwei Wegen synthetisiert werden (siehe Abb. 3). Der eine Weg ist die kupferkatalysierte *N*-Alkinylierung eines Sulfonamids mit dem entsprechenden Bromendiin (siehe Abb. 3, Retrosyntheseroute a). Diese Reaktion ist für verschiedene Alkine mit Oxazolidinonen und Lactamen in der Literatur beschrieben. Die Autoren weisen jedoch darauf hin, daß diese Reaktionen mit Sulfonsäureamiden nicht so gut funktionieren wie mit Lactamen.<sup>4</sup> Der andere Weg ist die *Sonogashira-Hagiara*-Kupplung von Ethinylsulfonamiden mit den entsprechenden Bromalkinylaromaten (siehe Abb. 3, Retrosyntheseroute b). Die Synthese des Ethinylsulfonamids mit Hilfe der Chemie des hypervalenten Iods ist in der Literatur beschrieben.<sup>5,6</sup>

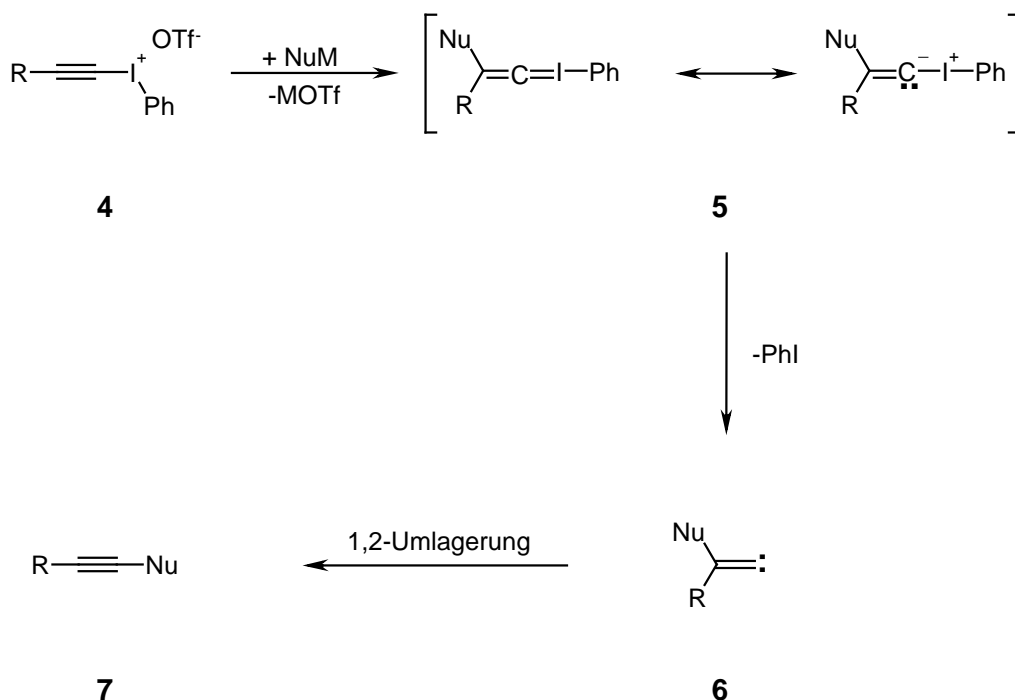
Die Alkinsulfonamide können verschiedene Reaktionen eingehen. So wurden sie in [2+2+1]-Cycloadditionen, wie der Pauson-Khand-Reaktion<sup>3</sup> und der Rhodium(I)-katalysierten [2+2+2]-Cycloaddition<sup>5</sup> erfolgreich eingesetzt. Ebenfalls bekannt ist die Hydroborierung der Alkinamide mit anschließender *Suzuki*-Kupplung<sup>6</sup> und die Ruthenium-katalysierte Ringschlußmetathese.<sup>7</sup> Eine *Sonogashira-Hagiara*-Kupplung mit diesen Alkinsulfonamiden ist, nach bestem Wissen, noch nicht in der Literatur beschrieben.



**Abbildung 3:** Retrosynthetische Analyse.

Durch Deprotonierung am terminalen Ende können Alkine als Nucleophile reagieren und mit Elektrophilen abgefangen werden. Eine Umpolung dieser normalen Acetylen-Reaktivität ist ebenfalls möglich. Alkynylphenyliodoniumtriflate wie **4** (siehe Abb. 4) dienen als Syntheseäquivalente für elektrophile Acetylene.

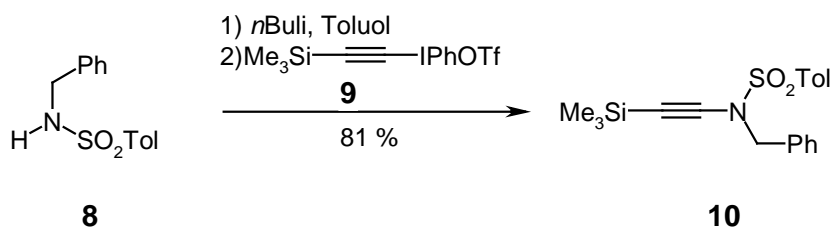
Die Reaktion von Alkynylaryliodoniumsalzen mit verschiedenen Nucleophilen ist gut untersucht. Neben dem Trimethylsilanylaryliodoniumsalzen sind auch die entsprechenden Phenylaryliodoniumsalze literaturbekannt.



**Abbildung 4:** Postulierter Mechanismus der Substitution eines Nucleophils.

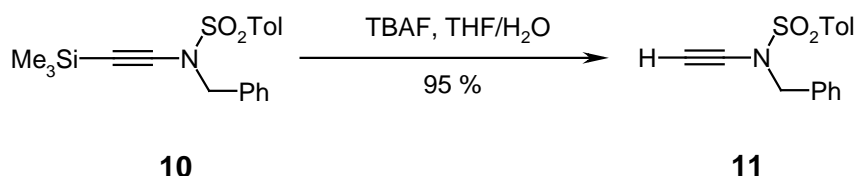
Es wird postuliert, daß diese Reaktionen über eine Addition des Nucleophils an die  $\beta$ -Position der polarisierten Dreifachbindung **4** verläuft, wodurch ein Alkylidencarben-Iodonium-Ylid **5** entsteht. Durch die Eliminierung von Iodbenzol entsteht das freie Alkylidencarben **6**, welches dann zum Alkin **7** umlagert.

Der Reaktionsweg aus Abbildung 4 wird gegenüber anderen Reaktionswegen bevorzugt durchlaufen, wenn der Rest R wie z.B. der Phenyl- oder Trimethylsilanylrest<sup>5,6,11,13</sup> im Iodoniumsalz **4** eine hohe Wanderungstendenz für 1,2-Carben-Umlagerungen zeigt oder zweitens das benutzte Heteroatom-Nucleophil wie z.B. das deprotonierte Amid **8** eine ähnlich hohe Wanderungstendenz zeigt. Es sind andere Umformungen des Intermediates **5** bekannt<sup>8</sup> und auch die intramolekulare Cyclisierung des Carbens **6** wurde beobachtet.<sup>9</sup> Ebenfalls sind Reaktionen an anderen Stellen des Alkynylphenyliodoniumsalzes **4** denkbar.<sup>10</sup>



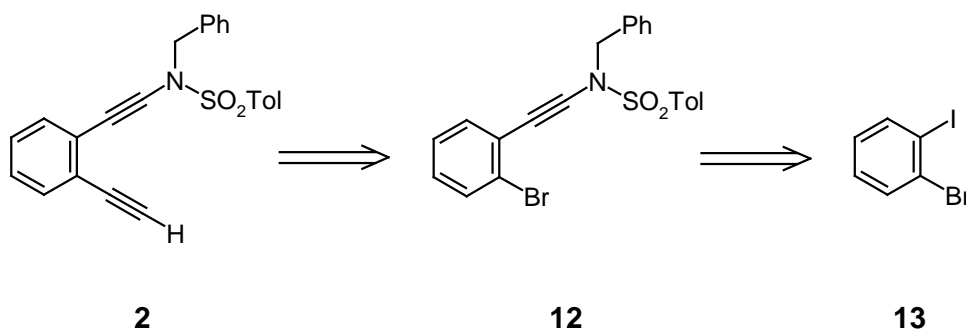
**Abbildung 5:** Synthese des geschützten Alkinsulfonamids **10**.

Durch eine direkte Ethinylierung des entsprechenden deprotonierten Amins **8** mit dem Alkynyliodoniumsalz **9**<sup>11</sup> wurde zunächst das literaturbekannte Alkinsulfonamid **10** hergestellt (siehe Abb. 5). Eine anschließende Entschützung der TMS-Schutzgruppe mit Tetrabutylammoniumfluorid unter Standardbedingungen liefert das Alkinsulfonamid **11** (siehe Abb. 6) in einer Gesamtausbeute von 77 % über zwei Stufen.



**Abbildung 6:** Entschützung des Alkinsulfonamids **10**.

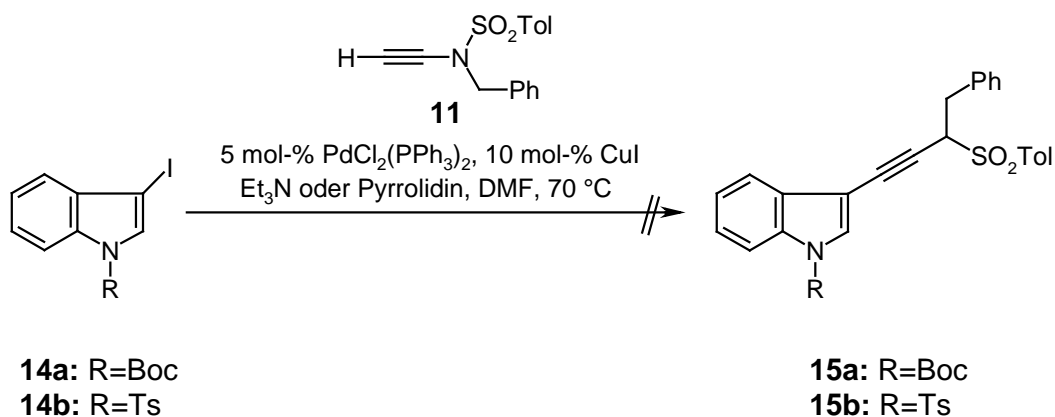
Alkinsulfonamid **11** sollte selektiv durch *Sonogashira-Hagiara*-Kupplung mit 1-Brom-2-iodbenzol **13** in das *N*-Benzyl-*N*-(2-bromphenylethynyl)-4-methylbenzolsulfonamid **12** überführt werden können. Durch weitere Umsetzung von **12** mit Ethynyltrimethylsilan **23** sollte das geschützte Endiin zugänglich sein, welches durch Entfernen der TMS-Schutzgruppe, das gewünschte Endiin **2** liefert (siehe Abb. 7).



**Abbildung 7:** Retrosynthetische Überlegungen zur Synthese von Verbindung **2**.

In Vorversuchen sollten die optimalen Bedingungen für die Kupplung von Alkinsulfonamid **11** für die *Sonogashira-Hagiara*-Kupplung herausgefunden werden. Dazu wird **11** mit dem kristallinen, gut handhabbaren Feststoff *N-tert*-Butyloxycarbonyl-3-iod-1*H*-indol **14a** umgesetzt (siehe Abb. 8).

Die Umsetzung in DMF mit 5 mol-%  $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ -Katalysator, 10 mol-% CuI und Triethylamin als Base führt zu keinem Produkt, jedoch wird das Edukt wieder zurückgewonnen. Zunächst wird die Stärke der Base untersucht. Bei der Verwendung der stärkeren Base Pyrrolidin konnte weder das gewünschte Produkt **15a** erhalten werden noch das Edukt **14a** isoliert werden. Um Nebenreaktionen mit der Boc-Schutzgruppe zu vermeiden, wird die Reaktion unter gleichen Bedingungen noch einmal mit dem tosylierten Indolderivat **14b** durchgeführt. Auch hier wird das gewünschte Produkt **15b** nicht gebildet. Für weitere Untersuchungen wird das 1-Brom-2-iodbenzol **13** verwendet, um eventuelle Reaktionen mit den Schutzgruppen zu vermeiden.



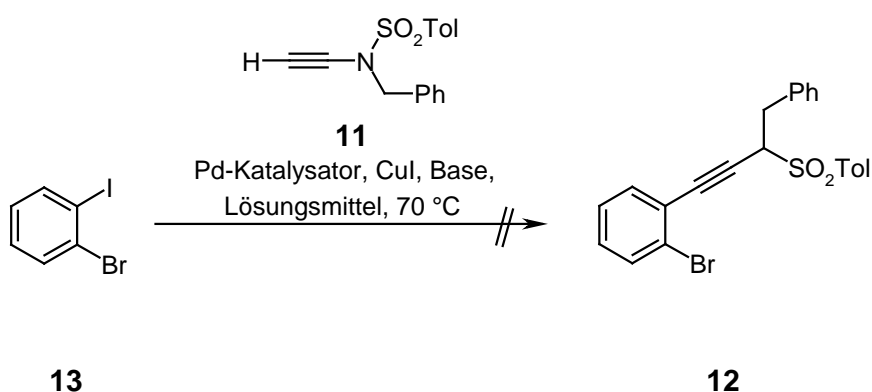
**Abbildung 8:** Vorversuche mit den Indolen **14a** und **14b**.

Die *Sonogashira-Hagiara*-Kupplung von Alkinsulfonamid **11** und 1-Brom-2-iodbenzol **13** wird mit 5 mol-%  $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ -Katalysator und 10 mol-% CuI mit Pyrrolidin als Base durchgeführt. Unter diesen Bedingungen wird kein *N*-Benzyl-*N*-(2-bromphenylethynyl)-4-methylbenzolsulfonamid **12** erhalten. Aufbauend auf den Ergebnissen der Vorversuche und der Überlegung, daß in diesem Fall nicht die oxidative Addition des Palladiumkatalysators ausschlaggebend für das Gelingen der Reaktion ist, sondern vielmehr die Bildung des Kupferacetylids, wird daher zunächst die Menge an

CuI erhöht. (Eintrag **1**, Tabelle **1**). Zusätzlich wird auch das Lösungsmittel von DMF zu THF geändert. Jedoch findet auch unter diesen Bedingungen keine Reaktion statt.

Ein weiterer Faktor, der die Bildung des Kupferacetylids beeinflussen könnte, ist die Stärke der verwendeten Base. Daher wird die stärkere Base *N*-Methylpyrrolidin eingesetzt. Aus der Analyse der NMR-Spektren läßt sich vermuten, daß unter diesen Bedingungen sich das gewünschte Produkt **12** nur in Spuren bildet (Eintrag **2**, Tabelle **1**). Auch die Wiederholung des Experimentes in DMF als Lösungsmittel führt zu keinem anderen Ergebnis. Wiederum kommt **12** nur in Spuren vor (Eintrag **3**, Tabelle **1**).

Auch die Verwendung einer Base wie KOH liefert kein Produkt (Eintrag **4**, Tabelle **1**).

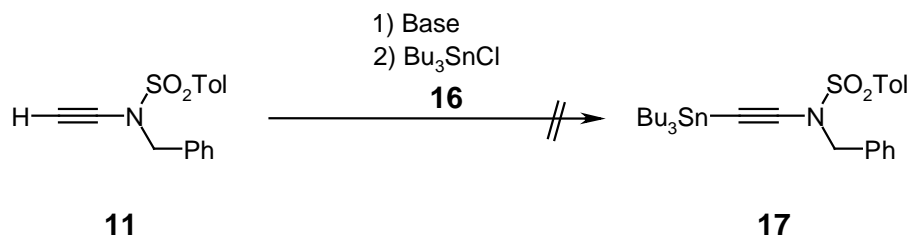


**Abbildung 9:** Kupplungsreaktion von 1-Brom-2-iodbenzol **13** mit Alkynsulfonamid **11**.

	PdCl <sub>2</sub> (PPh <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	CuI	Base/Lösungsmittel	Anmerkung
1	5 mol%	40 mol%	Pyrrolidin/THF	keine Reaktion
2	5 mol%	40 mol%	<i>N</i> -Methylpyrrolidin/THF	Produkt nur in Spuren
3	5 mol%	40 mol%	<i>N</i> -Methylpyrrolidin/THF	Produkt nur in Spuren
4	5 mol%	40 mol%	KOH/DMF	keine Reaktion

**Tabelle 1:** Bedingungen der Kupplungsreaktion von 1-Brom-2-iodbenzol **13** mit Alkynsulfonamid **11**.

Der entscheidende Schritt in der Kupplungsreaktion ist die Bildung des Kupferacetylids, was unter diesen Bedingungen vermutlich nicht gebildet wird. Anstelle vom Kupferacetylid kann auch die stannylierte Verbindung **17** verwendet werden (siehe Abb. 10). Hierbei wird es vorher und nicht während der Reaktion hergestellt. Während der Kupplungsreaktion muß dann keine weitere Base zugesetzt werden.



**Abbildung 10:** Stannylierung von Alkinsulfonamid **11**.

	Base	Lösungsmittel	Temperatur
1	<i>n</i> BuLi	THF	-78 °C
2	KHMDS	THF	-78 °C
3	<i>n</i> BuLi/KO <sup>t</sup> Bu	THF	-78 °C
4	K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	DMF	75 °C

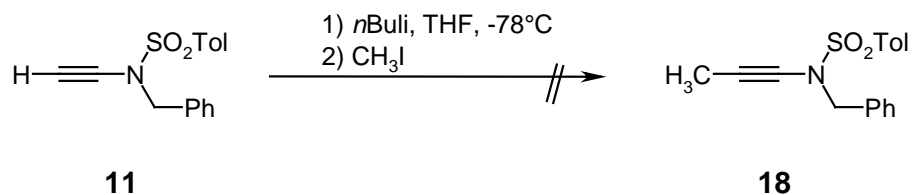
**Tabelle 2:** Bedingungen für die Stannylierung von Alkinsulfonamid **11**.

Zunächst sollte das Alkinsulfonamid **11** mit *n*BuLi deprotoniert und das entstehende Anion mit Chlortributylstannan **16** abgefangen werden. Unter diesen Bedingungen (Eintrag **1**, Tabelle **2**) konnte jedoch kein stannyliertes Produkt **16** isoliert werden. Es wird statt dessen nicht umgesetztes Edukt isoliert. Anscheinend ist *n*BuLi keine geeignete Base, um **11** zu deprotonieren. Deswegen werden verschiedene Basen ausprobiert. Jedoch führen auch die Reaktionen mit KHMDS (Eintrag **2**, Tabelle **2**) und Schlossers Base (Eintrag **3**, Tabelle **2**) nicht zum gewünschten Erfolg. Auch unter sehr drastischen



Bedingungen mit Kaliumcarbonat in DMF bei 75 °C läßt sich **11** nicht darstellen (Eintrag **4**, Tabelle **2**).

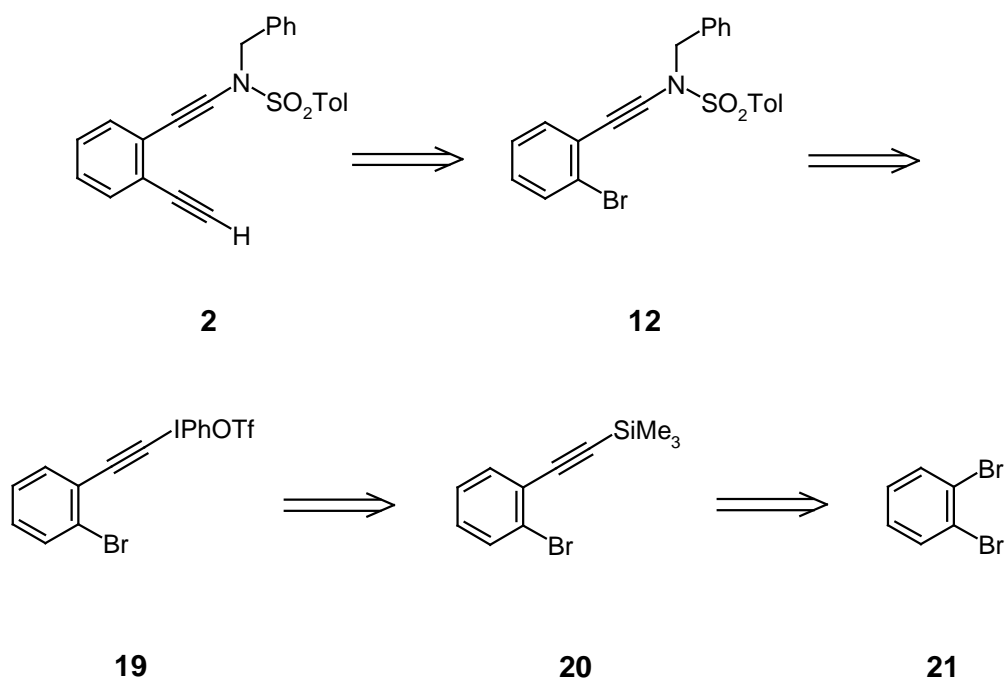
Auch mit anderen Elektrophilen als Abfänger kommt es zu keiner Produktbildung. So wird versucht, Alkinsulfonamid **11** mit *n*Buli zu deprotonieren und mit Methyljodid abzufangen. Auch hier kann das entsprechende Produkt nicht abgefangen werden (siehe Abb. 11).



**Abbildung 11:** Versuch der Methylierung von **11**.

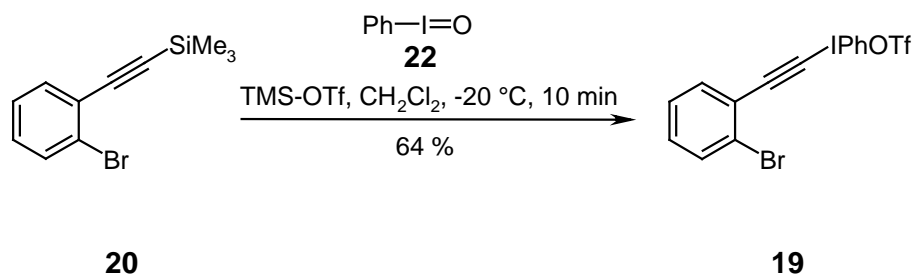
Aus diesen Experimenten läßt sich schlußfolgern, daß es nicht möglich ist das Alkinsulfonamid **11** zu deprotonieren. Dies könnte damit zusammenhängen, daß aufgrund der elektronischen Eigenschaften der Sulfonamidgruppe eine Deprotonierung der Dreifachbindung nicht mehr möglich ist.

Daher muß für die Synthese der Zielverbindung **2** eine andere Strategie gewählt werden. Ein möglicher Syntheseweg ist in Abbildung 12 gezeigt. Ausgehend von 1,2-Dibrombenzol **21** könnte über das (2-Bromphenylethynyl)trimethylsilan **20** das Iodoniumtriflat **19** erhalten werden, welches in das Alkinsulfonamid **12** überführt wird. Aus Verbindung **12** sollte durch *Sonogashira-Hagiara*-Kupplung das Endiin **2** erhalten werden können.



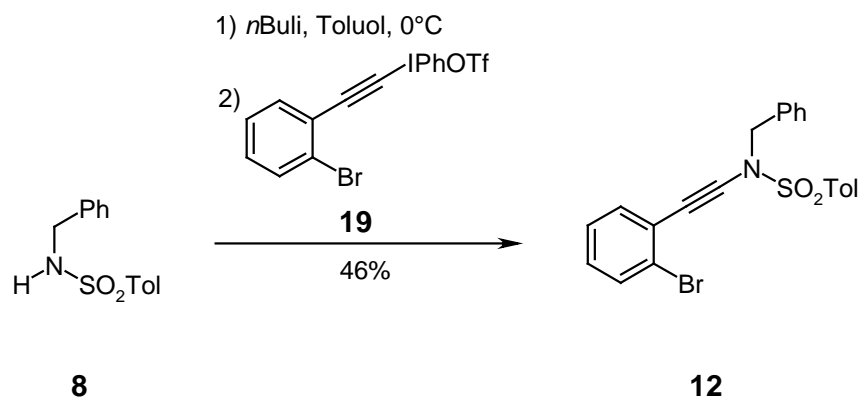
**Abbildung 12:** Weitere retrosynthetische Überlegungen zur Synthese von **2**.

Nach einer modifizierten, literaturbekannten Methode wird (2-Bromphenylethynyl)trimethylsilan **20** in einer *Sonogashira-Hagiara*-Kupplung mit einer Ausbeute von 58 % in großem Maßstab hergestellt. Das (2-Bromphenylethynyl)phenyliodoniumtriflat **19** wird durch Reaktion von **20** mit Iodosobenzol **22** und Trimethylsilyltrifluormethansulfonsäure in einer Ausbeute von 64 % erhalten (siehe Abb. 13). **19** wird aufgrund des Molekülions bei  $m/z = 385/383$  identifiziert. Der Molekülpeak zeigt das typische Isotopenmuster für monobromierte Verbindungen. Weiterhin wird die Struktur von **19** durch NMR und IR Spektren bestätigt.



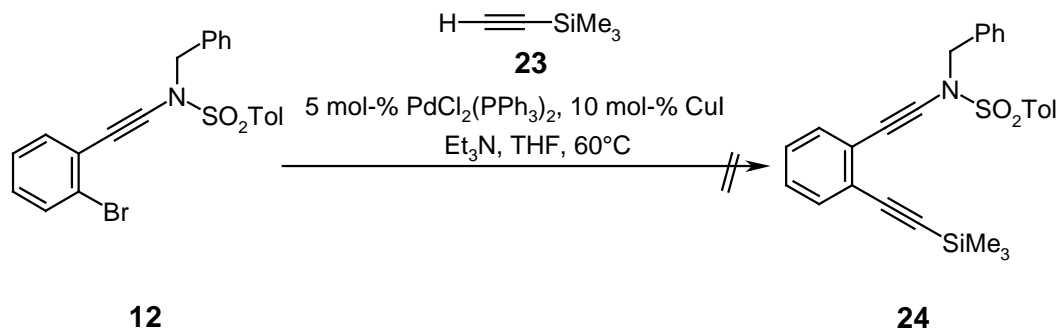
**Abbildung 13:** Darstellung des (2-Bromphenylethynyl)phenyliodoniumtriflat **19**.

Deprotonierung von Amin **8** mit *n*BuLi in Toluol und anschließender Umsetzung mit dem Iodoniumtriflat **19** liefert das Alkinsulfonamid **12** in Ausbeuten von 46 % (siehe Abb. 14). Die Verwendung von THF liefert schlechtere Ergebnisse.<sup>12</sup> Im <sup>1</sup>H NMR-Spektrum zeigen die Signale des AA'BB'-Systems der Tosylschutzgruppe, daß sich das Alkinsulfonamid **12** gebildet hat. Neben dem Molekülionenpeak ist im Massenspektrum auch wieder das typische Isotopenmuster des Bromatoms zu erkennen.



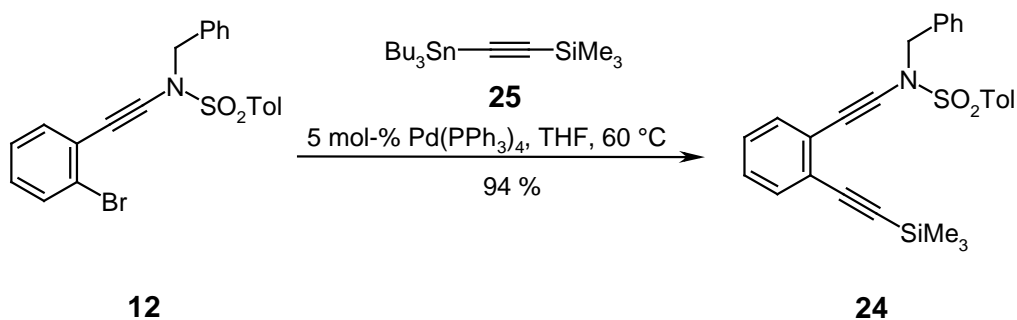
**Abbildung 14:** Darstellung des Alkinsulfonamids **12** über das Iodoniumtriflat.

Mit Verbindung **12** in Händen sollte nun das Endiin **2** durch *Sonogashira-Hagiara*-Kupplung unter Standardbedingungen zugänglich sein. Daher wird **12** in Gegenwart von  $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$  und  $\text{CuI}$  als Katalysatoren und Triethylamin als Base mit Ethynyltrimethylsilan **23** in THF umgesetzt. Es konnte jedoch nicht das gewünschte Produkt **24** isoliert werden (siehe Abb. 15).



**Abbildung 15:** *Sonogashira-Hagiara*-Kupplung mit Triethylamin als Base.

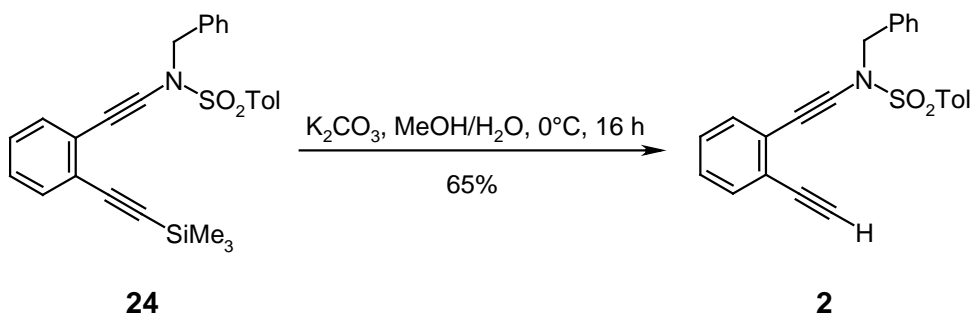
Da sich Verbindung **12** in Gegenwart von Basen zersetzt, wird eine basenfreie *Sonogashira-Hagiara*-Kupplungsvariante versucht. Das Alkylsulfonamid **12** und das Alkylstannan **25** werden in Gegenwart von  $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$  ohne Zusatz von Base in sehr hohen Ausbeuten von 94 % zum TMS geschützten Endiin **24** umgesetzt (siehe Abb. 16). Im  $^{13}\text{C}$  NMR-Spektrum sind zwei neue Singulets von den quartären Kohlenstoffen der neu eingeführten Dreifachbindung zu erkennen. Im Massenspektrum ist die typische Isotopenverteilung eines Bromatoms verschwunden.



**Abbildung 16:** Basenfreie *Sonogashira-Hagiara*-Kupplung.

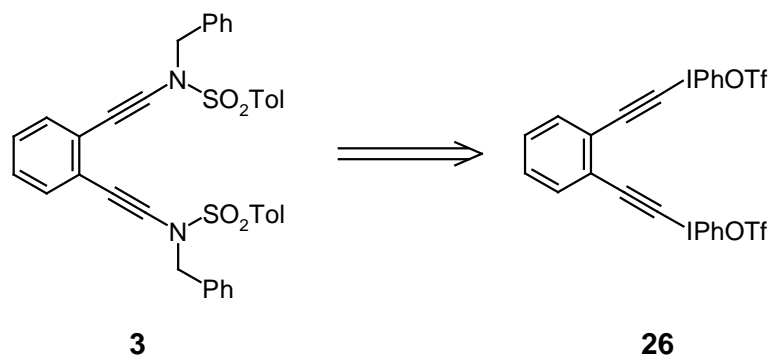
Durch anschließende Abspaltung der TMS-Schutzgruppe mit Tetrabutylammoniumfluorid in einem THF/Wasser-Gemisch bei 0°C wird in einer Ausbeute von 25% Endiin **2** erhalten. Durch Verwendung von wässrigem Methanol und Kaliumcarbonat als Base kann die Reaktionszeit auf eine Stunde verkürzt und die Ausbeute der Abspaltungsreaktion auf 65 % gesteigert werden (siehe Abb. 17).

Ein Resonanzsignal im  $^{13}\text{C}$  DEPT 135 NMR-Spektrum bei  $\delta = 82.2$  (+) und ein Signal im  $^1\text{H}$  NMR-Spektrum bei  $\delta = 3.12$  bestätigen die Struktur des Zielmoleküls **2**.



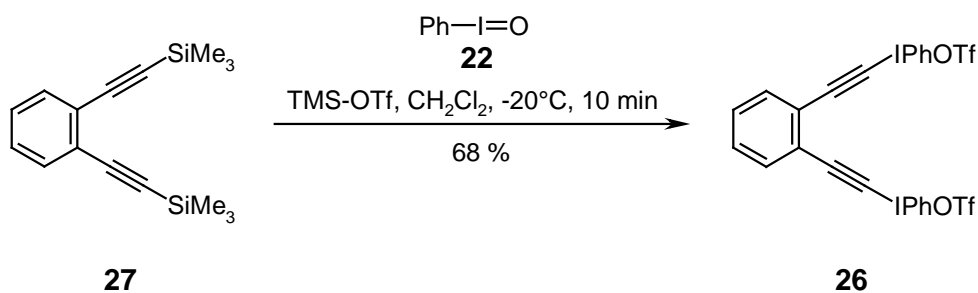
**Abbildung 17:** Entfernen der TMS-Schutzgruppe mit Fluorid-Ionen.

Durch eine doppelte Iodoniumstrategie sollte auch Zielmolekül **3** zugänglich sein. Verbindung **3** könnte durch einen doppelten Angriff des deprotoniertenamins **8** an das Bisiodoniumtriflat **26** zugänglich sein. Der Schlüsselschritt der Retrosynthese ist in Abbildung 18 dargestellt.



**Abbildung 18:** Schlüsselschritt in der Synthese Distickstoffendiins **3**.

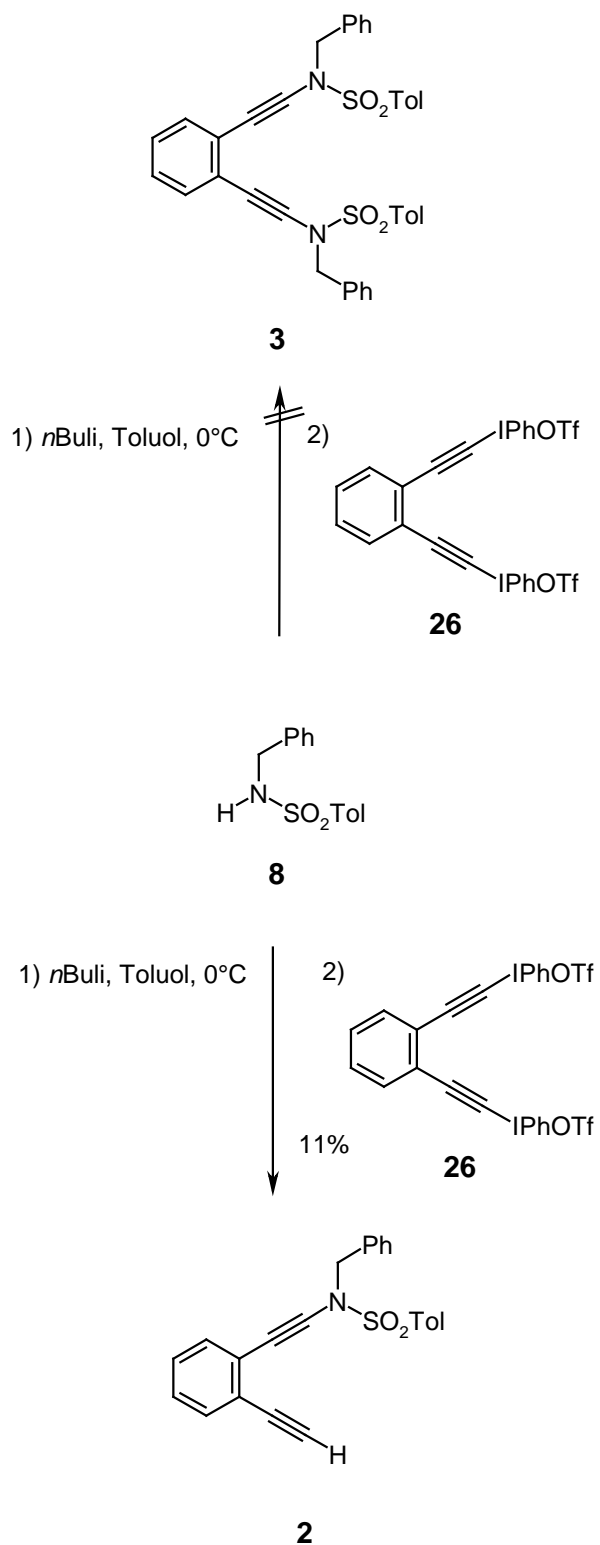
Das 1,2-Bis(phenyliodonioethynyl)benzolditriflat **26** wird in Anlehnung an die Synthese des (2-Bromphenylethynyl)phenyliodoniumtriflat **19** ausgehend vom 1,2-Bis(trimethylsilanylethynyl)benzols **27** durch Umsetzen mit Iodosobenzol **22** und Trimethylsilyltrifluormethansulfonsäure in guten Ausbeuten von 68 % erhalten. Diese Synthese ist eine Alternative zur literaturbekannten Synthese, die über die wesentlich toxischere 1,2-Bis(tributylstannylethynyl)benzol verläuft.<sup>13</sup>



**Abbildung 19:** Darstellung des Bisiodoniumsalzes **26**.

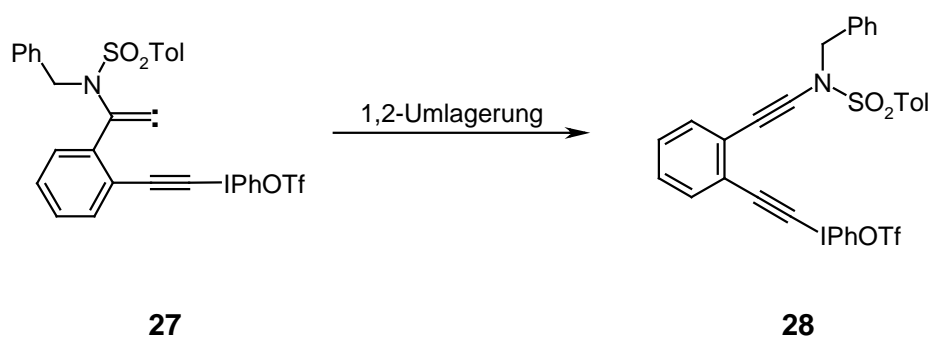
Die Umsetzung des Bisiodoniumsalzes **26** mit dem deprotonierten Amin **8** führt jedoch nicht zur gewünschten Bissulfonamidendiin **3**, statt dessen wird in sehr geringen Ausbeuten von 11% das Monostickstoffendiin **2** isoliert (siehe Abb. 20). Das <sup>1</sup>H NMR-

Spektrum zeigt eindeutig die Resonanz des Wasserstoffatoms der terminalen Alkin-  
gruppe bei  $\delta = 3.12$ .



**Abbildung 20:** Umsetzung des Bisiodoniumtriflates **26** mit deprotonierten Amin **8**.

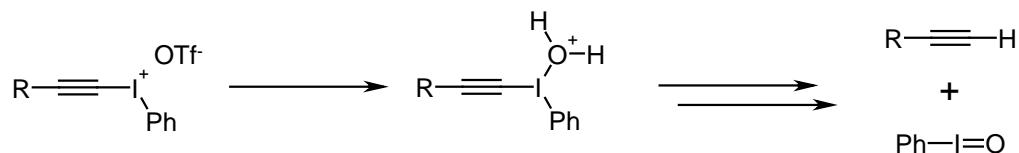
Ein entscheidender Schritt für die Bildung des Alkins stellt die 1,2-Carbenumlagerung des phenylischen Restes dar. Der große Alkynyliodoniumrest könnte diese Wanderungstendenz nun so stark herabsetzen, daß Nebenreaktionen des als reaktive Zwischenstufe auftretenden Carbens möglich wären. Dadurch könnten die geringen Ausbeuten an Alkinsulfonamid **2** erklärt werden.



**Abbildung 21:** 1,2 Carbenumlagerung.

Die Bildung des unsubstituierten Endiins **2** unter diesen Bedingungen ist überraschend, jedoch bilden sich auch bei der Reaktion von Bis(phenyliodoniumethinyl)benzolsalzen mit Sauerstoffnucleophilen wie Natriumbenzoat neben den Diestern auch die Monoester. Der Mechanismus der Bildung der terminalen Acetylene konnte jedoch bis jetzt nicht aufgeklärt werden.<sup>14</sup>

Ein Vorschlag für einen möglichen Mechanismus wäre, daß das noch nicht umgesetzte Iodoniumsalz **28** während der Aufarbeitung hydrolysiert wird. Wasser könnte an das Iod der Iodoniumverbindung angreifen und in einer Art „Retro-Iodonium-Bildung“ zum Alkin und Iodosobenzol reagieren.

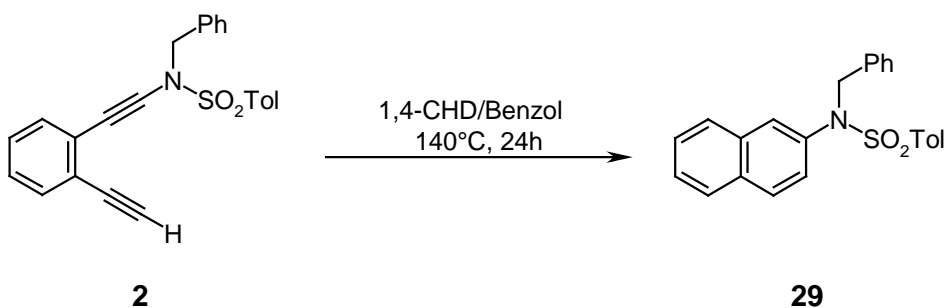


**Abbildung 22:** Vorschlag eines möglichen Mechanismus für die Bildung des terminalen Alkins.

Da die Synthese des Bissulfonamidendiins **3** weder über eine *Sonogashira-Hagiara*-Kupplung, noch über das Bisiodoniumditriflat zugänglich ist, werden im Folgenden nur die Eigenschaften des Monosulfonamidendiins **2** untersucht.

### 4.3 Untersuchung der Eigenschaften

Eine typische Reaktion von Endiinen ist die thermische Cyclisierung zu aromatischen Systemen, die sogenannte *Bergman*-Cyclisierung (siehe Abb. 23). Es sollen nun Aussagen über die Reaktivität der Cyclisierung und die entstehenden Produkte gemacht werden.



**Abbildung 23:** Erwartetes *Bergman*-Cyclisierungsprodukt **29**.

Aussagen über die Reaktivität liefern die Geschwindigkeitskonstante der Cyclisierung und die Halbwertszeit des Endiins bei einer bestimmten Temperatur. Diese Werte können dann mit den Werten anderer Endiine verglichen werden.

Die thermische Cyclisierungsreaktion besteht aus zwei Schritten. Der erste Schritt ist die Cyclisierung zum benzoiden 1,4-Diradikal, der zweite Schritt ist die Abfangreaktion des Diradikals mit Wasserstoff. Die Geschwindigkeit ist also abhängig von der Konzentration des Endiins und von der Konzentration des Abfängers. Wird der Abfänger nun in einem hohen Überschuß im Vergleich zum Endiin in der Thermolyse eingesetzt, so ändert sich dessen Konzentration praktisch nicht und kann als konstant angesehen werden. Die Thermolyse verläuft dann nach einer Kinetik pseudoerster Ordnung. Bei der Bestimmung der Geschwindigkeitskonstanten bzw. der Halbwertszeiten wird diese Kinetik zu Grunde gelegt.



Die Thermolyse wird bei einer Temperatur von  $T = 141\text{ }^{\circ}\text{C}$  durchgeführt. Da aber sowohl Benzol als auch 1,4-Cyclohexadien einen Siedepunkt haben, der weit unterhalb dieser Reaktionstemperatur liegt, wird die Reaktion in abgeschmolzenen Schmelzpunktröhrchen durchgeführt, da diese in Relation zum Flüssigkeitsvolumen eine dicke Glaswand haben und so dem bei der Reaktion in einem abgeschlossenen System entstehenden Druck standhalten. Es wird nun ein in der Literatur beschriebener HPLC-Essay zur Bestimmung der kinetischen Daten benutzt.<sup>15</sup>

Der Peak mit einer Retentionszeit von 26.8 min.<sup>16</sup> im HPLC-Spektrum kann über das UV-Spektrum eindeutig dem Endiin **2** zugeordnet werden. Es wird eine zeitliche Abnahme dieses Peaks im Verlauf der Reaktion beobachtet. Nach 105 min bei  $141\text{ }^{\circ}\text{C}$  ist der Peak verschwunden und es ist kein Endiin **2** mehr nachweisbar.

In dem verwendeten HPLC-Essay wird die Abnahme der Peakfläche des Endiins mit der Zeit beobachtet. Eine logarithmische Auftragung der Peakfläche gegen die Zeit liefert bei einer Reaktion pseudoerster Ordnung eine Gerade, dessen Steigung (siehe Gleichung 1) die Geschwindigkeitskonstante  $k$  der Reaktion liefert.

$$\ln c = \ln c_0 - kt$$

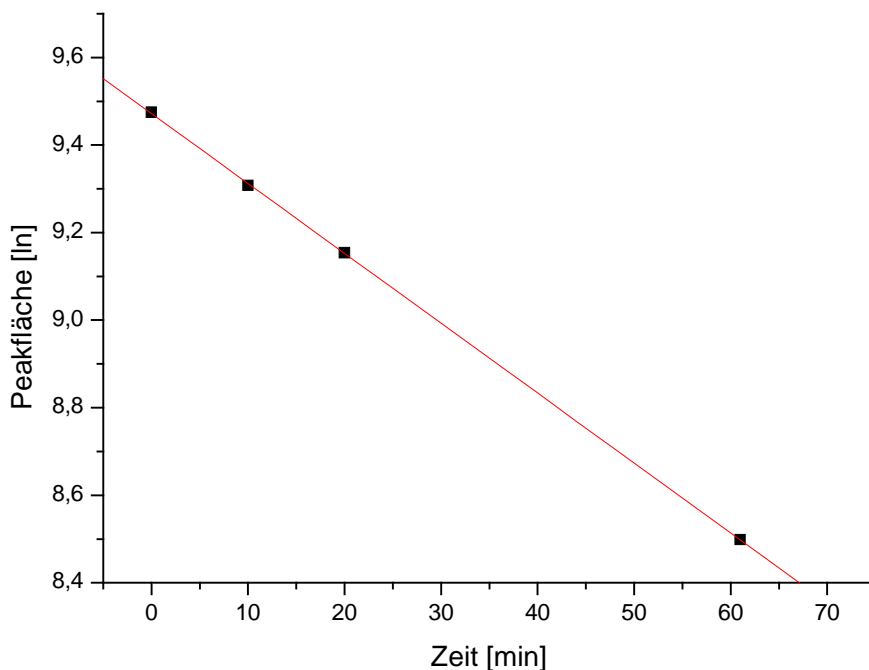
**Gleichung 1:** Bestimmung der Geschwindigkeitskonstanten  $k$  mit Hilfe der Peakfläche.  $c$  ist die Peakfläche zur Zeit  $t$ ,  $c_0$  ist die Peakfläche zur Zeit  $t = 0$ ,  $k$  ist die Geschwindigkeitskonstante und  $t$  ist die Zeit.

Durch eine einfache mathematische Umformung nach Gleichung 2 erhält man die Halbwertszeit.

$$t_{1/2} = \frac{\ln 2}{k}$$

**Gleichung 2:** Bestimmung der Halbwertszeit.  $t_{1/2}$  ist die Halbwertszeit und  $k$  ist die Geschwindigkeitskonstante  $k$ .

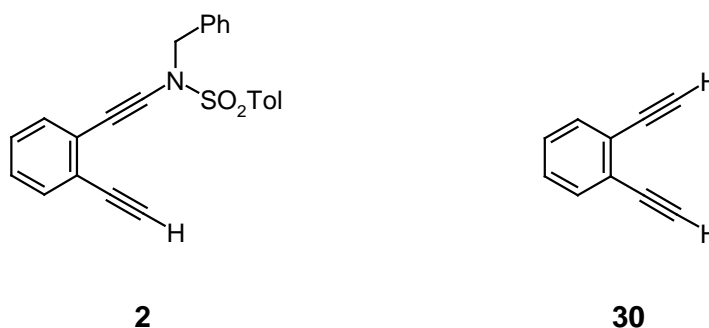
Eine Auftragung des natürlichen Logarithmus der Peakfläche gegen die Zeit liefert die Gerade in Abbildung 24. Daraus ergibt sich eine Geschwindigkeitskonstante bei 141 °C von  $k = 2.66 \cdot 10^{-4} \text{ s}^{-1}$  und somit eine Halbwertszeit von  $t_{1/2} = 44 \text{ min}$ .



**Abbildung 24:** Graphische Auswertung des HPLC-Essays.

Das Grundsystem **30** hat eine Aktivierungsenergie von  $E_a = 105.1 \text{ kJ/mol}$ .<sup>15b</sup> Daraus ergibt sich für die Temperatur von 141 °C eine Geschwindigkeitskonstante für die Cyclisierung von **30** von  $k = 9.77 \cdot 10^{-5} \text{ s}^{-1}$ , das entspricht einer Halbwertszeit von  $t_{1/2} = 118 \text{ min}$

Ein Vergleich der beiden Zahlenwerte für das Sulfonamidendiin **2** und dem Grundsystem **30** zeigt, daß **2** reaktiver bezüglich der Cyclisierung ist als **30**. Die Einführung einer Sulfonamidgruppe direkt an die Dreifachbindung des Endiinsystems führt also zu einer Erhöhung der Reaktivität.



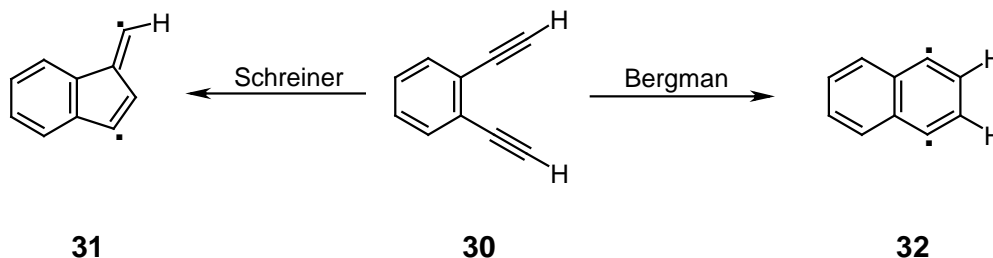
**Abbildung 25:** Verbindungen, deren Reaktivität verglichen werden.

Die Erhöhung der Reaktivität sollte nicht alleine auf den Einfluß des Stickstoffatoms zurückzuführen sein, sondern auch auf die elektronenziehende Sulfonylgruppe, die die Elektronendichte an der Dreifachbindung herabsetzt und somit die Cyclisierung vermutlich vereinfacht.

Der sterische Einfluß der *N*-Benzyl-*N*-Sulfonamidgruppe kann durch diese Untersuchung nicht bestimmt werden.

Eine weitere Möglichkeit, um die Reaktivität des Endiins **2** zu untersuchen ist die Differential Scanning Calorimetry (DSC) (siehe Anhang).

Eine DSC-Messung in einem THF/Benzol-Lösungsmittelgemisch zeigt zwei Peaks, die einander überlappen. Es kann für die Reaktion eine Starttemperatur von 104.31 °C bestimmt werden. Die maximale Reaktionsgeschwindigkeit wird bei 113.8 °C erreicht.

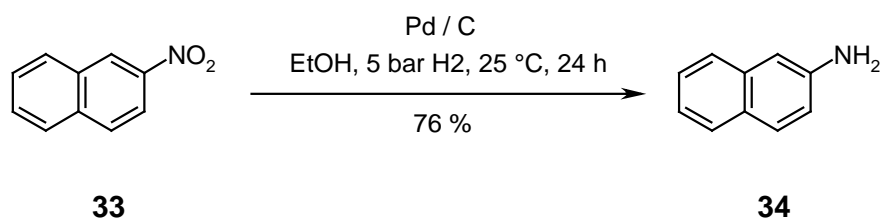


**Abbildung 26:** mögliche Cyclisierungsprodukte.

In Analogie zu der *Schmitt*-Reaktion schlugen *Schreiner et al.*<sup>17</sup> vor, daß auch das Fulvendiradikal **31** aus Endiinen gebildet werden könnte (siehe Abb. 26). Das Fulvendiradikal **31** profitiert jedoch nicht von der aromatischen Stabilisierung wie das Diradikal **32**.<sup>18</sup>

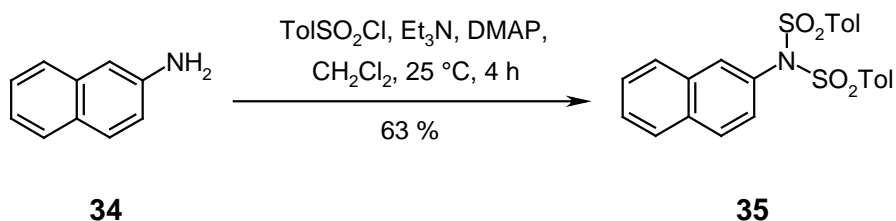
Um nun Aussagen darüber machen zu können, ob die thermische Cyclisierung tatsächlich das *Bergman*-Cyclisierungsprodukt **29** liefert, wird **29** zunächst auf einem alternativen Weg dargestellt und dann werden die Retentionszeiten, UV-Spektren und massenspektrometrischen Daten von **29** mit den entsprechenden Daten der Reaktionsmischung verglichen, die aus der Cyclisierungsreaktion erhalten wurden.

2-Nitronaphthalin **33** wird bei einem Wasserstoffdruck von 5 bar in Gegenwart von Palladium auf Aktivkohle zum 2-Aminonaphthalin **34** in einer Ausbeute von 76 % umgesetzt.



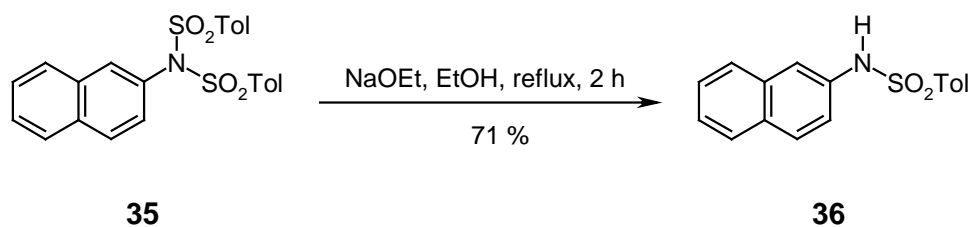
**Abbildung 27:** Hydrierung des 2-Nitronaphthalins **33**.

Da eine direkte Alkylierung von **34** mit Benzylbromid **37** zur Überalkylierung unter Bildung des *N,N*-Dibenzyl-*N*-naphthylamins führen kann, wird zunächst die Tosyl-Schutzgruppe eingeführt. Die Reaktion von **34** mit 4-Methylbenzolsulfonylchlorid in Gegenwart von DMAP liefert jedoch ebenfalls das zweifach substituierte Produkt **35** in einer Ausbeute von 63 %.



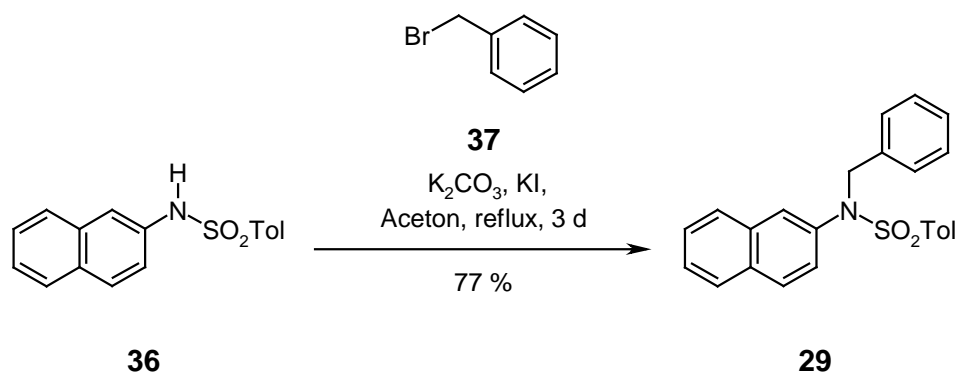
**Abbildung 28:** Produkt der Tosylierung von **34**.

Unter basischen Bedingungen kann eine der beiden *N*-Tosyl-Schutzgruppen von **35** selektiv abgespalten werden. Die Reaktion von **35** mit Natriummethanolat liefert **36** in guten Ausbeuten von 71 % (siehe Abb. 29).



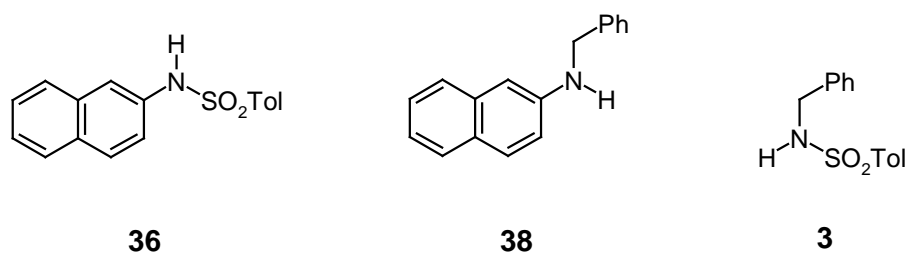
**Abbildung 29:** Abspalten der Tosylschutzgruppe vom Sulfonamid **35**.

Die Alkylierung der Verbindung **36** mit Benzylbromid **37** liefert schließlich das gewünschte Vergleichsprodukt **29** in einer Ausbeute von 77 %.



**Abbildung 30:** Darstellung der Zielverbindung **29**.

Ein Vergleich der Retentionszeiten der HPLC und der UV-Spektren von **29** mit dem HPLC Spektrum der Cyclisierungsreaktion nach 61 min. zeigt eindeutig, daß sich bei der thermischen Cyclisierung des Endiins **2** das *Bergman*-Cyclisierungsprodukt bildet. Diese Aussage wird durch einen Vergleich der HPLC-MS-Chromatogramme noch bestätigt. Der bei der Cyclisierungsreaktion entstehende Peak nimmt dann nicht mehr zu, wenn alles Endiin **2** abreagiert ist. Dies ist ein weiterer Beleg, das es sich bei diesem Peak, um ein Cyclisierungsprodukt handelt.



**Abbildung 31:** Weitere, mögliche Thermolyseprodukte.

Die HPLC-MS-Analyse der Cyclisierungsprodukte zeigt Molekülionen, die auf mögliche Reaktionsprodukte **3** und **38** hindeuten. Verbindung **38** könnte aus dem Cyclisierungsprodukt **29** durch Abspalten der *N*-Tosyl-Schutzgruppe entstehen; **3** durch Abspaltung der kompletten Sulfonamideinheit. Durch Vergleich mit unabhängig synthetisierten **36** konnte dessen Bildung in der Reaktion ausgeschlossen werden.

#### 4.4 Zusammenfassung

In diesem Kapitel wurde die erste Synthese eines Sulfonamidendiins überhaupt vorgestellt. Es wurden verschiedenste Kupplungsbedingungen für die *Sonogashira-Hagiara*-Kupplung von *N*-Benzyl-*N*-ethinyl-4-methylbenzolsulfonamid mit Iodaromaten getestet. Die gewünschte Zielverbindung ist über diese Strategie jedoch nicht darstellbar. Die Synthese von **2** gelang schließlich über die Reaktion von Arylphenyliodoniumtriflat mit *N*-Benzyl-4-methylbenzolsulfonamid.

Es wurde die *Bergman*-Cyclisierung von **2** untersucht, um den Einfluß des Substituenten auf diese Reaktion zu bestimmen. Kinetische Untersuchungen zeigten, daß **2** im Vergleich zum entsprechenden nichtsubstituierten 1,2-Diethinylbenzol schneller cyclisiert. Sulfonamidsubstituenten haben somit einen aktivierenden Einfluß auf die *Bergman*-Cyclisierung. Eine Produktanalyse zeigte, daß sich das erwartete *Bergman*-Cyclisierungsprodukt **29** gebildet hat.

## 4.5 Experimenteller Teil

### 4.5.1 Allgemeines

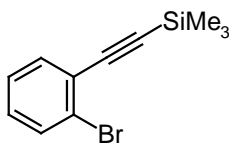
$^1\text{H}$  NMR: Bruker Avance 600 (600 MHz), Bruker Avance 400 (400 MHz), Bruker AM 400 (400 MHz), Bruker Avance 300 (300 MHz), Bruker AC 250 (250 MHz) und Bruker AC 200 (200 MHz): Alle Spektren wurden in deuterierten Lösungsmitteln aufgenommen und entweder auf Tetramethylsilan ( $\delta = 0.00$  ppm) oder den Restprotonenpeak des Lösungsmittels referenziert.<sup>19</sup> Die Signalaufspaltung wird wie folgt abgekürzt: s = Singulett, d = Duplett, t = Triplett, q = Quartett, m = Multiplett. –  $^{13}\text{C}$  NMR: Bruker Avance 600 (150 MHz), Bruker Avance 400 (100 MHz), Bruker AM 400 (100 MHz), Bruker Avance 300 (75 MHz), Bruker AC 250 (62 MHz) und Bruker AC 200 (50 MHz): Die Spektren wurden auf die C-D-Kopplung der jeweiligen Lösungsmittel referenziert.<sup>19</sup> Die Multiplizität der  $^{13}\text{C}$ -Signale wurde durch die DEPT-Aufnahmetechnik mit einem Pulswinkel von  $135^\circ$  und  $90^\circ$  bestimmt und wie folgt angegeben: (+) für  $\text{CH}_3$  oder  $\text{CH}$ , (-) für  $\text{CH}_2$  und ( $\text{C}_{\text{quart}}$ ) für quartäre C-Atome. – IR: Nicolet DX 320 FT-IR. – MS: Finnigan MAT 8430 (TU Braunschweig) und Finnigan MAT 311 A (Universität Regensburg). Die Ionisation erfolgte mittels Ionenstoßionisation (EI, 70 eV), Elektronensprayionisation (ESI), Feldionisations/Felddesorption (FI/FD) oder Chemischer Ionisation (CI). – UV: Dioden Array Spektrometer HP 8452. – Schmelzpunkte wurden mit einer Apparatur nach Tottoli der Firma Büchi bestimmt und sind nicht korrigiert. – Elementaranalysen: Institut für Pharmazie (TU Braunschweig), Institut für Anorganische und Analytische Chemie (TU Braunschweig) und Zentrale Analytik der NWF IV (Universität Regensburg). – Röntgenstrukturanalysen: Siemens P4 Diffraktometer mit LT-2 Tieftemperaturaufsatz, STOE STADI-4 Diffraktometer (beide TU Braunschweig) und STOE-IPDS Diffraktometer (Universität Regensburg) jeweils mit  $\text{Mo-K}_\alpha$ -Strahlung. Die Auswertung erfolgte mit den Programmen SHELXL-93,<sup>20</sup> SIR97<sup>21</sup> und SHELXL-97.<sup>22</sup> – Die verwandten Lösungsmittel wurden nach den üblichen Labormethoden gereinigt und getrocknet.<sup>23</sup> – Säulenchromatographie (SC): Merck Kieselgel (70-230 mesh). – Dünnschichtchromatographie (DC): Machery-Nagel Polygram SIL G/UV254 (0.25 mm Kieselgel mit Fluoreszenzindikator auf Kunststoffolie, Detektion mit UV-Licht bei 254 nm, durch Entwickeln in einer Iod-

kammer sowie durch Eintauchen in eines der folgenden Reagenzien<sup>24</sup> und anschließendes Entwickeln mittels Heißluftpistole:

- e) Lösung von 8.6 g Vanillin und 2.5 ml konz.  $\text{H}_2\text{SO}_4$  in 200 ml EtOH.
- f) Lösung von 20 g Ammoniummolybdat und 0.4 g  $\text{Ce}(\text{SO}_4)_2$  in 400 ml 10 %iger  $\text{H}_2\text{SO}_4$ .

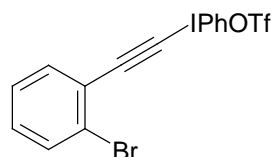
#### 4.5.2 Darstellung der Verbindungen

*N*-Benzyl-*N*-ethinyl-4-methylbenzolsulfonamid **11**,<sup>3</sup> *N*-Benzyl-4-methyl-*N*-trimethylsilanylethinylbenzolsulfonamid **10**,<sup>3</sup> Trimethylsilylethinylphenyliodoniumtriflat **9**,<sup>5</sup> 3-Iod-1-(4-methylbenzolsulfonyl)-1*H*-indol **14b**,<sup>5</sup> 1-(*tert*-Butyloxycarbonyl)-3-iodindol **14a**,<sup>25</sup> *N*-Benzyl-4-methylbenzolsulfonamid **8**<sup>26</sup> sind nach literaturbekannten Verfahren hergestellt worden.

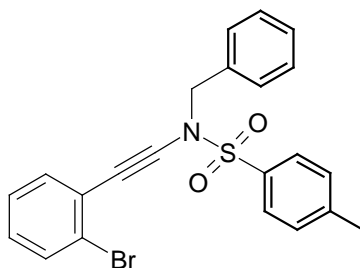


**1-Brom-2-(trimethylsilanylethinyl)benzol (20):** 351 mg (0.50 mmol) Bis-(triphenylphosphin)palladium(II)chlorid, 191 mg (1.00 mmol) Kupfer(I)iodid und 1.21 ml (2.36 g, 10.0 mmol) 1,2-Dibrombenzol werden in 5 ml trockenem THF und 5 ml Triethylamin gelöst. Die Reaktionsmischung wird 10 min. bei Raumtemperatur gerührt und dann mit 1.55 ml (1.08 g, 10.0 mmol) Trimethylsilanylethin versetzt. Die Reaktionsmischung wird 16 h bei 60 °C gerührt, in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  aufgenommen und dreimal mit gesättigter Ammoniumchlorid-Lösung ausgeschüttelt. Die vereinigten organischen Phasen werden über  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum bis zur Trockne eingengt. SC mit PE ergibt 1.47 g (5.81 mmol, 58 %) an 1-Brom-2-(trimethylsilanylethinyl)benzol **20** ( $R_f = 0.34$ ) als ein gelbes Öl. Die spektroskopischen Daten stimmen mit den Literaturwerten überein<sup>27</sup>.

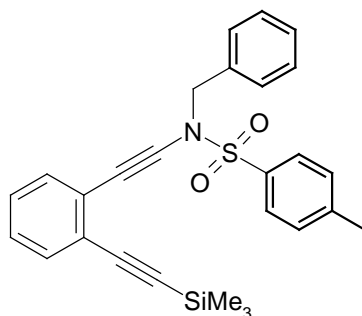




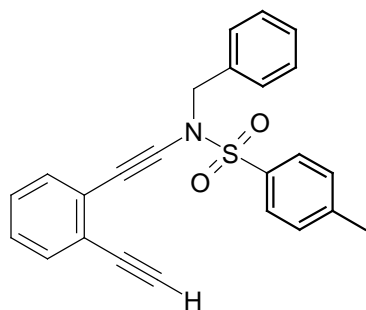
**(2-Bromophenylethynyl)phenyliodoniumtriflat (19):** Zu einer gerührten Suspension von 1.57 g (7.14 mmol) Iodosobenzol in 50 ml trockenem Dichlormethan werden bei  $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$  tropfenweise 1.39 ml (1.59 g, 7.14 mmol) Trimethylsilyltrifluormethansulfonsäure mit Hilfe einer Spritze zugetropft. Zu dieser Reaktionsmischung werden über 10 min. über eine Spritze bei  $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$  1.80 g (7.14 mmol) 1-Brom-2-(trimethylsilanylethynyl)benzol **20** gegeben. Die Reaktionsmischung wird auf Raumtemperatur erwärmt und das Lösungsmittel wird an der HV auf ca. 10 ml eingeeengt und mit 15 ml kaltem, trockenem Ether versetzt. Der ausgefallenen farblose Feststoff wird abfiltriert und mit kaltem Ether gewaschen und Trocknung an der HV ergibt 2.43 g (4.56 mmol, 64 %) an (2-Bromophenylethynyl)phenyliodoniumtriflat **19** als einen farblosen Feststoff. - Smp.:  $94 - 95\text{ }^{\circ}\text{C}$ . - IR (KBr):  $\tilde{\nu} = 2929\text{ cm}^{-1}$ , 2859, 2374, 2342, 2165, 1688, 1634, 1465, 1436, 1263, 1178, 1037, 990, 755, 735, 678, 649, 580, 522. - UV/VIS ( $\text{CH}_3\text{CN}$ ):  $\lambda_{\text{max}}$  ( $\lg \epsilon$ ) = 209 nm (3.873), 249 (3.520). -  $^1\text{H}$  NMR (250 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 7.26 - 7.37\text{ ppm}$  (m, 3H), 7.50 – 7.69 (m, 5H), 8.16-8.21 (m, 2H). -  $^{13}\text{C}$  NMR (60 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 36.4\text{ ppm}$  ( $\text{C}_{\text{quart}}$ ), 105.7 ( $\text{C}_{\text{quart}}$ ), 117.3 ( $\text{C}_{\text{quart}}$ ), 122.1 ( $\text{C}_{\text{quart}}$ ), 126.6 ( $\text{C}_{\text{quart}}$ ), 127.4 (+), 130.3 ( $\text{C}_{\text{quart}}$ ), 132.4 (+), 132.5 (+), 132.7 (+), 132.8 (+), 134.2 (+), 135.1 (+), 137.5 (+). - MS (ESI)  $m/z$  (%): 385 (97) [ $\text{K}^+$ ], 383 (100) [ $\text{K}^+$ ], 258 (18) [ $\text{K}^+ - \text{I}$ ], 256 (19) [ $\text{K}^+ - \text{I}$ ]. -  $\text{C}_{15}\text{H}_{10}\text{BrF}_3\text{IO}_3\text{S}$  (382.80): ber. C 33.80 H 1.70; gef. C 33.61 H 1.71.



*N*-Benzyl-*N*-(2-bromophenylethynyl)-4-methylbenzolsulfonamid (**12**): 935 mg (3.58 mmol) *N*-Benzyl-4-methylbenzolsulfonsäureamid werden in 50 ml trockenem Toluol gelöst. Zu dieser Lösung werden bei 0 °C über eine Spritze und ein Septum 2.70 ml (4.30 mmol, 1.6 M Lösung in Hexan) *n*BuLi gegeben. Die Reaktionsmischung wird 30 min bei dieser Temperatur gerührt und anschließend werden 2.29 g (4.30 mmol) (2-Bromophenylethynyl)phenyliodoniumtriflat **19** portionsweise dazugegeben. Die Reaktionsmischung wird über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Das Lösungsmittel wird am Rotationsverdampfer entfernt und der Rückstand wird mit Diethylether aufgenommen. Die organische Phase wird zweimal mit Wasser und einmal mit gesättigter NaCl-Lösung gewaschen und über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet und SC (PE:Et<sub>2</sub>O = 7:3) und Umkristallisation aus CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> und PE ergibt 718 mg (1.64 mmol, 46 %) *N*-Benzyl-*N*-(2-bromophenylethynyl)-4-methylbenzolsulfonamid **12** (*R*<sub>f</sub> = 0.34) als einen farblosen, nadelförmigen Feststoff. - Smp.: 87 – 88 °C. – IR (KBr):  $\tilde{\nu}$  = 2923 cm<sup>-1</sup>, 2852, 2231, 1596, 1429, 1368, 1173, 762. - UV/VIS (CH<sub>3</sub>CN):  $\lambda_{\text{max}}$  (lg  $\epsilon$ ) = 207 nm (4.996), 258 (4.144). - <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 2.44 ppm (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 4.63 (s, 2H, benzyllische CH<sub>2</sub>), 7.05 – 7.51 (m, 11H), 7.82 – 7.85 (m, 2H). - <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 21.7 ppm (+), 55.8 (-), 70.6 (C<sub>quart</sub>), 87.2 (C<sub>quart</sub>), 124.4 (C<sub>quart</sub>), 125.2 (C<sub>quart</sub>), 126.9 (+), 127.8 (+), 128.4 (+), 128.5 (+), 128.6 (+), 129.0 (+), 129.8 (+), 132.2 (+), 132.5 (+), 134.3 (C<sub>quart</sub>), 134.7 (C<sub>quart</sub>), 144.7 (C<sub>quart</sub>). – MS (CI) *m/z* (%): 459 (100) / 457 (94) [M+NH<sub>4</sub><sup>+</sup>], 442 (39) / 440 (37) [M+H<sup>+</sup>], 288 (37) [M-C<sub>7</sub>H<sub>7</sub>SO<sub>2</sub>+H<sup>+</sup>] / 286 (38) [M-C<sub>7</sub>H<sub>7</sub>SO<sub>2</sub>+H<sup>+</sup>]. – C<sub>22</sub>H<sub>18</sub>BrNO<sub>2</sub>S (439.02): ber. C 60.01 H 4.12 N 3.18; gef. C 59.51 H 4.08 N 3.00.



*N*-Benzyl-4-methyl-*N*-[2-(trimethylsilanylethynyl)phenylethynyl]benzolsulfonamid (**24**): 388 mg (0.88 mmol) *N*-Benzyl-*N*-(2-bromophenylethynyl)-4-methylbenzolsulfonamid, 53 mg (0.12 mmol) Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> und 7 mg (0.01 mmol) CuI werden in 5 ml trockenem THF gelöst. Die Reaktionsmischung wird mit 116 mg (0.30 mmol) Trimethyltributylstannanylethynylsilan versetzt und 2 Tage bei 60 °C gerührt. Das Lösungsmittel wird am Rotationsverdampfer entfernt. SC (PE:Et<sub>2</sub>O = 7:3) über Kieselgel ergibt 376 mg (0.83 mmol, 94 %) *N*-Benzyl-4-methyl-*N*-[2-(trimethylsilanylethynyl)phenylethynyl]benzolsulfonamid **24** (*R*<sub>f</sub> = 0.45) als ein gelbes Öl. – IR (Film):  $\tilde{\nu}$  = 3055 cm<sup>-1</sup>, 2987, 2306, 2234, 1741, 1265, 739. – UV/VIS (CH<sub>3</sub>CN):  $\lambda_{\text{max}}$  (lg  $\epsilon$ ) = 230 nm (4.633), 246 (4.588), 288 (4.164). – <sup>1</sup>H NMR (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 0.19 ppm (s, 9H, Si(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 2.42 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 4.62 (s, 2H, benzylisches CH<sub>2</sub>), 7.12 – 7.46 (m, 11H), 7.76 – 7.84 (m, 2H). – <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, C<sub>6</sub>D<sub>6</sub>):  $\delta$  = 21.7 ppm (+), 56.2 (-), 70.5 (C<sub>quart</sub>), 87.1 (C<sub>quart</sub>), 98.1 (C<sub>quart</sub>), 103.6 (C<sub>quart</sub>), 124.2 (C<sub>quart</sub>), 125.7 (C<sub>quart</sub>), 126.9 (+), 127.8 (+), 128.1 (+), 128.4 (+), 128.6 (+), 128.9 (+), 129.7 (+), 131.0 (+), 132.7 (+), 134.6 (C<sub>quart</sub>), 135.0 (C<sub>quart</sub>), 144.6 (C<sub>quart</sub>). – MS (EI) *m/z* (%): 457 (24) [M<sup>+</sup>], 302 (13) [M-C<sub>7</sub>H<sub>7</sub>SO<sub>2</sub><sup>+</sup>], 91 (100). – C<sub>27</sub>H<sub>27</sub>NO<sub>2</sub>SSi (457.15): ber. C 70.86 H 5.95 N 3.06; gef. C 70.02 H 6.17 N 2.98.



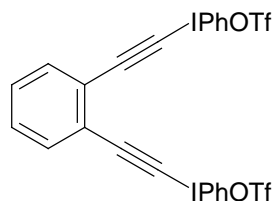
*N*-Benzyl-*N*-(2-ethynylphenylethynyl)-4-methylbenzolsulfonamid (**2**): - **Methode A:**

58 mg (0.13 mmol) *N*-Benzyl-4-methyl-*N*-[2-(trimethylsilanylethynyl)-phenylethynyl]benzolsulfonamid **24** werden in 20 ml wäßrigem, entgastem THF gelöst. Bei 0 °C wird die Reaktionsmischung mit 0.80 ml (0.80 mmol, 1 M Lösung in THF) TBAF versetzt und 16 h gerührt. Die Reaktionsmischung wird mit Ether versetzt und dreimal mit Wasser gewaschen. Die organische Phase wird über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet. SC (PE:Et<sub>2</sub>O = 9:1) ergibt 12 mg (0.031 mmol, 25 %) an *N*-Benzyl-*N*-(2-ethynylphenylethynyl)-4-methylbenzolsulfonamid **2** (*R*<sub>f</sub> = 0.18) als ein gelbes Öl. - **Me-**

**thode B:** 156 mg (0.34 mmol) *N*-Benzyl-4-methyl-*N*-[2-(trimethylsilanylethynyl)-phenylethynyl]benzolsulfonamid **24** werden in 20 ml MeOH gelöst und mit 140 mg (1.01 mmol) Kaliumcarbonat versetzt und eine Stunde bei Raumtemperatur gerührt. Die Reaktionsmischung wird mit Ethylacetat versetzt und dreimal mit Wasser gewaschen. Die organische Phase wird über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet. SC (PE:Et<sub>2</sub>O = 9:1) ergibt 85 mg (0.22 mmol, 65 %) an *N*-Benzyl-*N*-(2-ethynylphenylethynyl)-4-methylbenzolsulfonamid **2** (*R*<sub>f</sub> = 0.18) als ein gelbes Öl. - **Methode C:** 783 mg

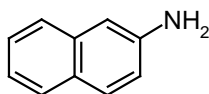
(3.00 mmol) *N*-Benzyl-4-methylbenzolsulfonsäureamid **24** werden in 50 ml trockenem Toluol gelöst. Zu dieser Lösung werden bei 0 °C über eine Spritze und ein Septum 2.25 ml (3.60 mmol, 1.6 M Lösung in Hexan) *n*BuLi gegeben. Die Reaktionsmischung wird 30 min bei dieser Temperatur gerührt und anschließend werden 1.25 g (1.50 mmol) 1,2-Bis(phenyliodoniumethynyl)benzolditriplat **26** portionsweise dazugegeben. Die Reaktionsmischung wird über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Das Lösungsmittel wird am Rotationsverdampfer entfernt und der Rückstand wird mit Diethylether aufgenommen. Die organische Phase wird zweimal mit Wasser und einmal mit gesättigter NaCl-Lösung gewaschen und über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet und SC (PE:Et<sub>2</sub>O = 9:1) ergibt 119 mg (0.31 mmol, 11 %) an *N*-Benzyl-*N*-(2-

ethinylphenylethynyl)-4-methylbenzolsulfonamid **2** ( $R_f = 0.18$ ) als ein gelbes Öl. – IR (Film):  $\tilde{\nu} = 3283\text{ cm}^{-1}$ , 3065, 3033, 2925, 2233, 2108, 1923, 1597, 1366, 1170, 1088, 1021, 799, 759, 653, 598. – UV/VIS ( $\text{CH}_3\text{CN}$ ):  $\lambda_{\text{max}}$  ( $\lg \epsilon$ ) = 227 nm (4.715), 254 (4.281), 261 (4.240). –  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 2.43$  ppm (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 3.12 (s, 1H, CH), 4.63 (s, 2H, benzylisches  $\text{CH}_2$ ), 7.14 – 7.45 (m, 11H), 7.81 – 7.85 (m, 2H). –  $^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 21.65$  ppm (+), 55.90 (–), 70.21 ( $\text{C}_{\text{quart}}$ ), 80.74 ( $\text{C}_{\text{quart}}$ ), 82.17 (+), 86.91 ( $\text{C}_{\text{quart}}$ ), 123.29 ( $\text{C}_{\text{Cquart}}$ ), 126.21 ( $\text{C}_{\text{quart}}$ ), 127.02 (+), 127.77 (+), 128.27 (+), 128.39 (+), 128.49 (+), 128.90 (+), 129.68 (+), 130.92 (+), 132.39 (+), 134.48 ( $\text{C}_{\text{quart}}$ ), 134.82 ( $\text{C}_{\text{quart}}$ ), 144.60 ( $\text{C}_{\text{quart}}$ ). – MS (EI, 70eV)  $m/z$  (%): 91 (100) [ $\text{C}_7\text{H}_7^+$ ], 155 (15) [ $\text{CH}_3\text{C}_6\text{H}_4\text{SO}_2^+$ ], 230 (6) [ $\text{M}^+ - \text{CH}_3\text{C}_6\text{H}_4\text{SO}_2$ ], 385 (3) [ $\text{M}^+$ ]. – HRMS  $\text{C}_{24}\text{H}_{19}\text{NO}_2\text{S}$ : ber. 385.1137; gef. 385.1138  $\pm 0.8$  ppm.



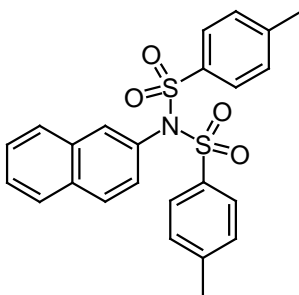
*1,2-Bis(phenyliodoniumethinyl)benzolditrat (26)*: Zu einer gerührten Suspension von 2.20 g (10.0 mmol) Iodosobenzol in 50 ml trockenem  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  werden bei  $-20^\circ\text{C}$  tropfenweise 1.94 ml (2.22 g, 10.0 mmol) Trimethylsilyltrifluormethansulfonsäure mit Hilfe einer Spritze zugetropft. Zu dieser Reaktionsmischung werden über 10 min über eine Spritze bei  $-20^\circ\text{C}$  1.35 g (7.14 mmol) 1,2-Bis(trimethylsilanylethynyl)benzol gegeben. Die Reaktionsmischung wird auf Raumtemperatur erwärmt und das Lösungsmittel wird im Hochvakuum auf ca. 10 ml eingengt und mit 20 ml kaltem, trockenem Ether versetzt. Der ausgefallenen rötlich brauner Feststoff wird abfiltriert und mit kaltem Ether gewaschen und Trocknung an der HV ergibt 2.80 g (3.37 mmol, 68 %) an 1,2-Bis(phenyliodoniumethinyl)benzolditrat **26** als einen rötlich braunen Feststoff. – Smp.:  $112\text{--}116^\circ\text{C}$  – IR (KBr):  $\tilde{\nu} = 3076\text{ cm}^{-1}$ , 2176, 1471, 1444, 1290, 1214, 1161, 1020, 987, 767, 733, 675, 631. – UV/VIS ( $\text{CH}_3\text{CN}$ ):  $\lambda_{\text{max}}$  ( $\lg \epsilon$ ) = 224 nm (4.363), 318 (3.743). –  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{d}_4\text{-Methanol}$ ):  $\delta = 7.52\text{--}7.57$  ppm (m, 2H), 7.62 – 7.71 (m, 6H) 7.78 – 7.83 (m, 2H), 8.26 – 8.30 (m, 4H). –  $^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz,  $\text{d}_4\text{-Methanol}$ ):

$\delta = 40.8$  ppm ( $C_{\text{quart}}$ ), 102.9( $C_{\text{quart}}$ ), 118.6 ( $C_{\text{quart}}$ ), 124.6 ( $C_{\text{quart}}$ ), 132.5 (+), 133.8 (+), 134.3 (+), 135.1 (+), 136.0 (+).- MS (ESI)  $m/z$  (%): 265.9 (44) [ $K^{2+}$ ], 680.8 (100) [ $K^{2+}$ - $CF_3CO_2^-$ ], 1510.8 (3) [ $2K^{2+}$ - $3CF_3CO_2^-$ ]. Die spektroskopischen Daten stimmen mit den Literaturwerten überein.<sup>13c</sup>



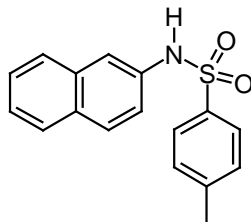
VORSICHT: 2-Aminonaphthalin gilt als eindeutig krebserzeugender Arbeitsstoff (III A 1 MAK-Liste).<sup>28</sup>

**2-Aminonaphthalin (38):** 2.00 g (11.56 mmol) 2-Nitronaphthalin werden in 50 ml Ethanol gelöst und mit 50 mg (10% Pd) Pd/C versetzt. Die Reaktionsmischung wird bei einem Wasserstoffdruck von 5 bar und bei Raumtemperatur 24 h gerührt. Die Reaktionsmischung wird filtriert und das Filtrat wird bis zur Trockne eingengt. Die Umkristallisation des zurückbleibende Feststoff aus Petrolether ergibt 1.25 g (8.74 mmol, 76 %) 2-Aminonaphthalin **38** als einen gelblichen Feststoff. Die spektroskopischen Daten stimmen mit den Literaturwerten überein.<sup>29</sup>



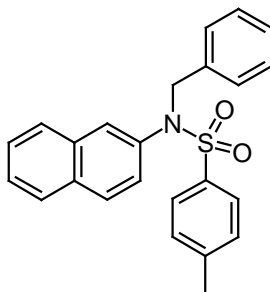
**4-Methyl-(4-methylbenzolsulfonyl)-N-naphth-2-ylbenzolsulfonamid (39):** 1.25 g (8.74 mmol) 2-Aminonaphthalin, 5.03 g (26.4 mmol) 4-Methyl-benzolsulfonylchlorid, 9.00 ml (6.48 g, 64.00 mmol) Triethylamin und 53 mg (0.44 mmol) *N,N*-Dimethylaminopyridin werden in 50 ml  $CH_2Cl_2$  gelöst und 4 h bei Raumtempera-

tur gerührt. Die Reaktionsmischung wird zweimal mit 1 N Salzsäure, einmal mit Wasser und einmal mit gesättigter NaCl-Lösung ausgeschüttelt. Die vereinigten organischen Phasen werden über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum bis zur Trockne eingengt. Die Umkristallisation des zurückbleibenden Feststoffes aus Ethanol ergibt 2.48 g (5.49 mmol, 63 %) an 4-Methyl-(4-methylbenzolsulfonyl)-*N*-naphth-2-ylbenzolsulfonamid **39** als einen farblosen Feststoff. - Smp.: 165 – 166 °C. – IR (KBr):  $\tilde{\nu}$  = 3061 cm<sup>-1</sup>, 2923, 2231, 1919, 1596, 1493, 1370, 1169, 1085, 928, 661, 550, 482. - UV/VIS (CH<sub>3</sub>CN):  $\lambda_{\max}$  (lg  $\epsilon$ ) = 197 nm (5.097), 224 (5.074). - <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 2.48 ppm (s, 6H, CH<sub>3</sub>), 7.08 (dd,  $J$  = 8.7 Hz,  $J$  = 2.2 Hz, 1H), 7.31 – 7.38 (m, 4H), 7.48–7.60 (m, 3H), 7.74 – 7.89 (m, 7H). - <sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 21.8 ppm (+), 126.9 (+), 127.7 (+), 127.8 (+), 128.3 (+), 128.5 (+), 128.7 (+), 128.9 (C<sub>quart</sub>), 129.0 (C<sub>quart</sub>), 129.2 (+), 129.4 (C<sub>quart</sub>), 129.7 (+), 130.0 (+), 131.5 (+), 131.8 (C<sub>quart</sub>), 133.2 (+), 133.7 (+), 136.3 (C<sub>quart</sub>), 136.7 (+), 144.8 (C<sub>quart</sub>), 145.2 (+), 145.6 (C<sub>quart</sub>). – MS (EI, 70 eV)  $m/z$  (%): 451 (81) [M<sup>+</sup>], 296 (100) [M-C<sub>7</sub>H<sub>7</sub>SO<sub>2</sub><sup>+</sup>], 155 (10) [C<sub>7</sub>H<sub>7</sub>SO<sub>2</sub><sup>+</sup>], 139 (59) [C<sub>7</sub>H<sub>7</sub>SO<sup>+</sup>], 91 (63) [C<sub>7</sub>H<sub>7</sub><sup>+</sup>]. – C<sub>24</sub>H<sub>21</sub>NO<sub>4</sub>S<sub>2</sub> (451.56): ber. C 63.84 H 4.69 N 3.10; gef. C 63.79 H 4.71 N 3.11.



*4-Methyl-N-naphthalen-2-ylbenzolsulfonamid* (**40**): 1.20 g (52.17 mmol) Natrium werden in 30 ml Ethanol gegeben. Nachdem das Natrium abreagiert ist, wird die Reaktionsmischung mit 0.45 g (1.00 mmol) 4-Methyl-(4-methylbenzolsulfonyl)-*N*-naphth-2-ylbenzolsulfonamid **39** versetzt und 2 h unter Rückfluß gerührt. Die Reaktionsmischung wird mit Wasser verdünnt und mit Ethylacetat extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum bis zur Trockne eingengt. Die Umkristallisation des zurückbleibenden Feststoffes aus Ethanol ergibt 0.21 g (0.71 mmol, 71 %) an 4-Methyl-*N*-naphth-2-ylbenzolsulfonamid **40** als

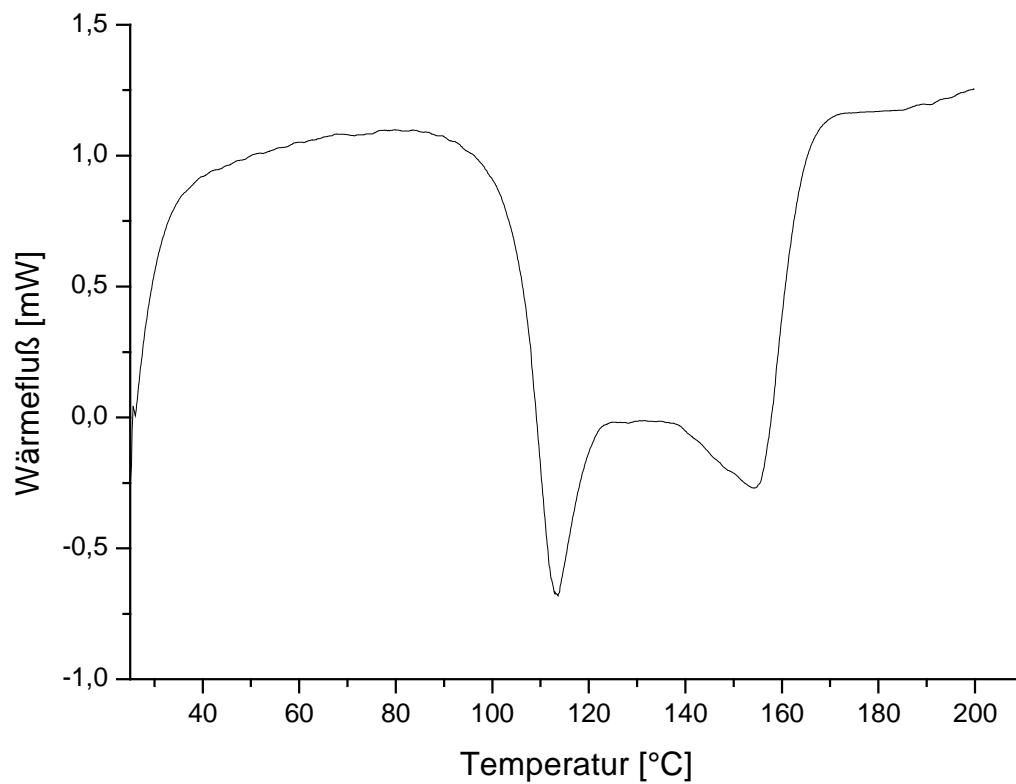
einen farblosen Feststoff. Die spektroskopischen Daten stimmen mit den Literaturwerten überein.<sup>30</sup>



*N*-Benzyl-4-methyl-*N*-naphthalen-2-ylbenzolsulfonamid (**29**): Zu einer Mischung aus 100 mg (0.34 mmol) 4-Methyl-*N*-naphth-2-ylbenzolsulfonamid **40** und 120  $\mu$ l (173 mg, 1.01 mmol) Benzylbromid in 5 ml Aceton werden 140 mg (1.01 mmol)  $K_2CO_3$  und 56 mg (0.34 mmol) KI gegeben und die Reaktionsmischung wird 3 d unter Rückfluß gerührt. Nachdem die Reaktionsmischung abgekühlt ist, wird der resultierende Niederschlag abfiltriert und mehrfach mit Aceton gewaschen. Das Filtrat wird bis zur Trockne eingengt. Die Umkristallisation des zurückbleibenden Feststoffes ergibt 101 mg (0.26 mmol, 77 %) *N*-Benzyl-4-methyl-*N*-naphth-2-ylbenzolsulfonamid **29** als einen farblosen Feststoff. Die spektroskopischen Daten stimmen mit den Literaturwerten überein.<sup>31</sup>



#### 4.6 DSC-Diagramm



**Abbildung 32:** DSC-Messung von **2** in 1,4-CHD/Benzol als Lösungsmittel.

#### 4.7 Spektrenanhang

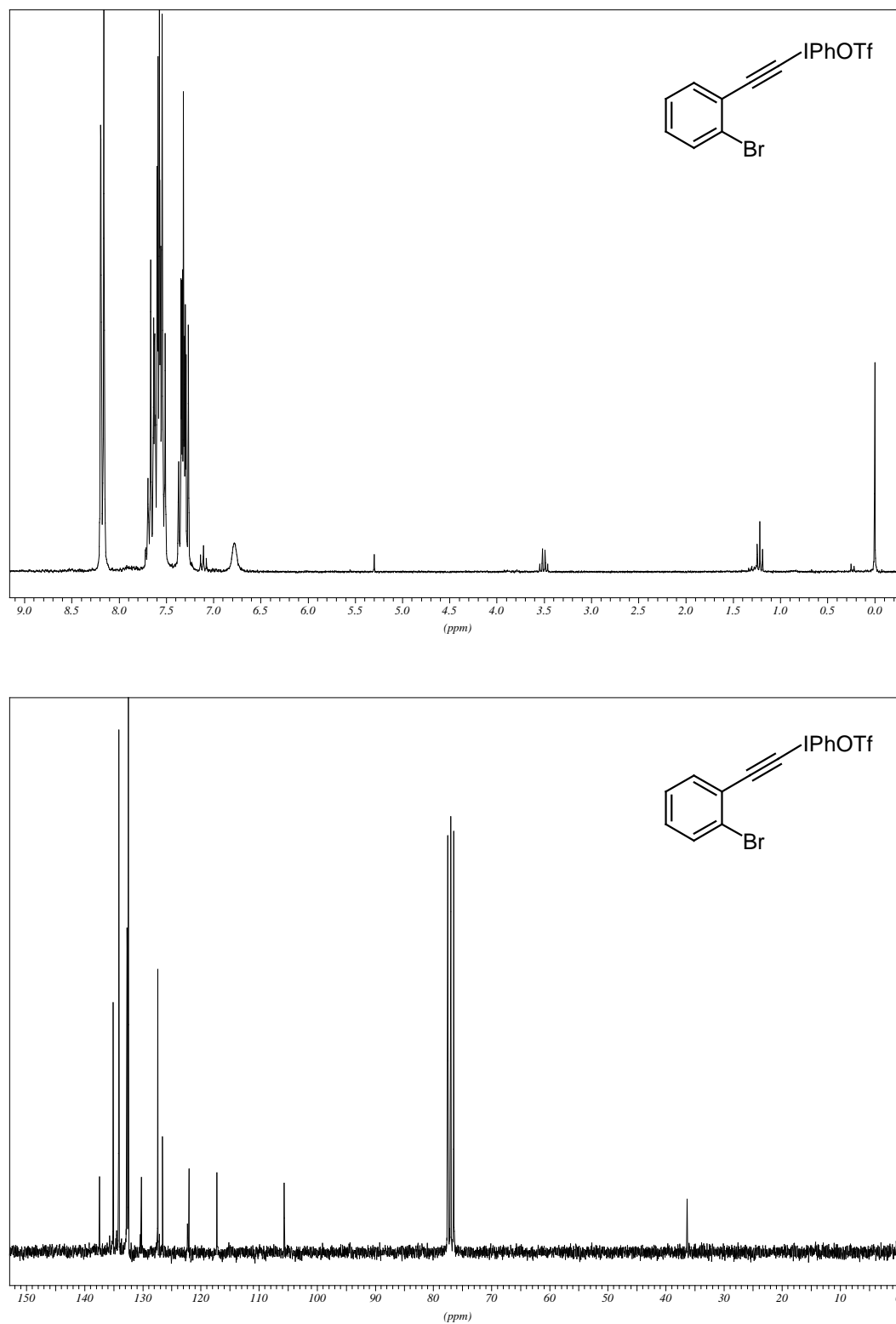


Abbildung 33:  $^1\text{H}$  und  $^{13}\text{C}$  NMR-Spektren von Verbindung 19.

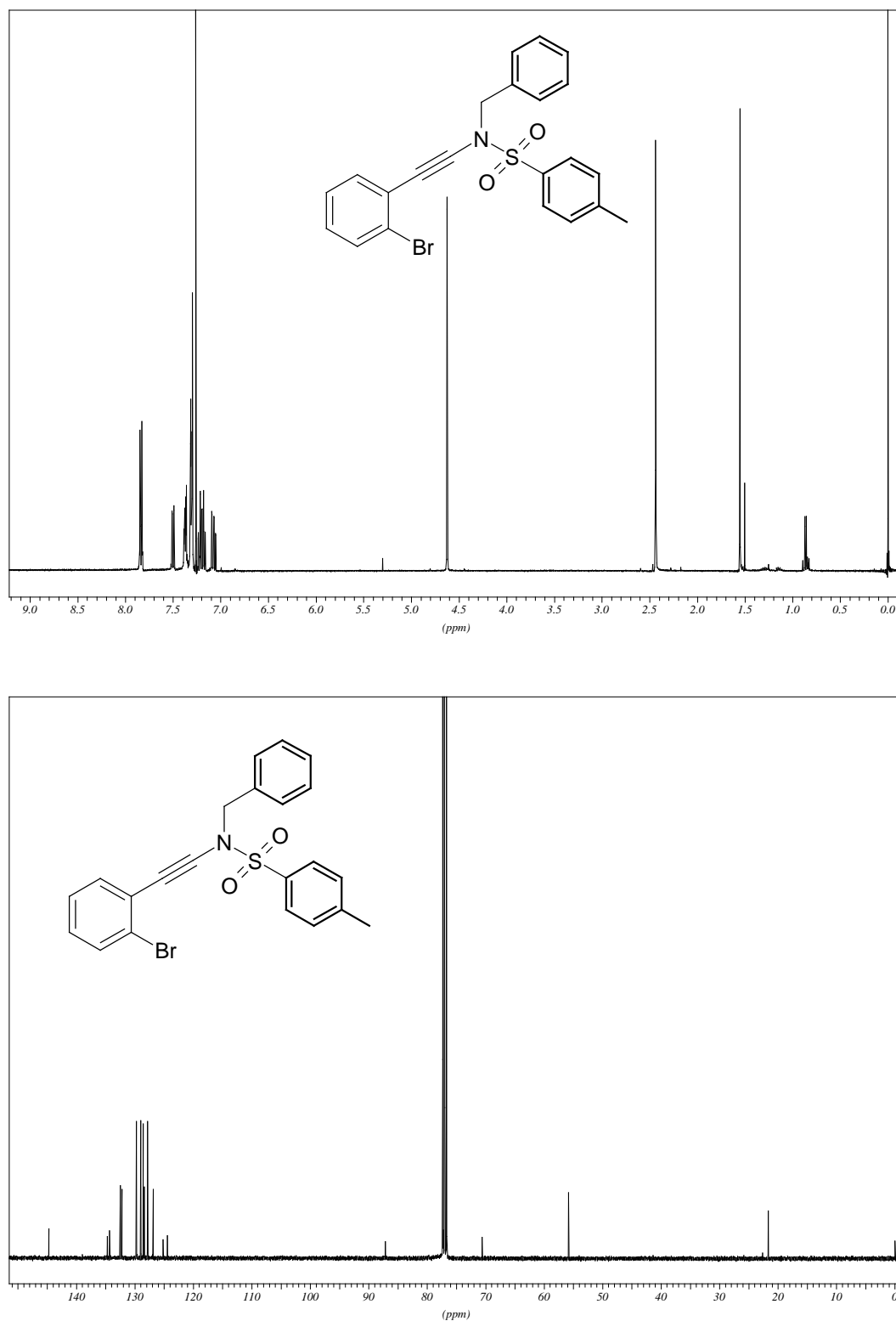


Abbildung 34:  $^1\text{H}$  und  $^{13}\text{C}$  NMR-Spektren von Verbindung 12.

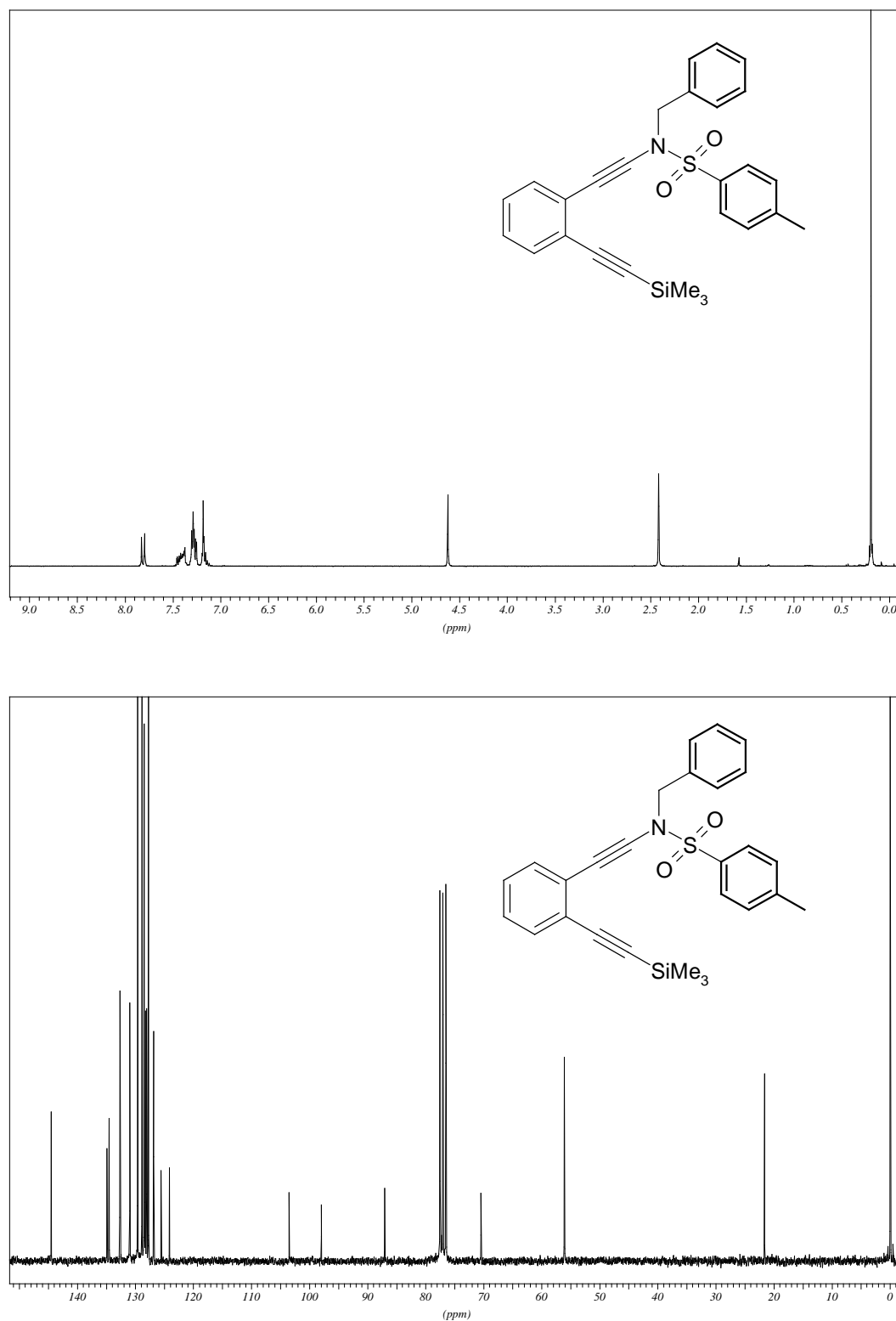


Abbildung 35:  $^1\text{H}$  und  $^{13}\text{C}$  NMR-Spektren von Verbindung 24.

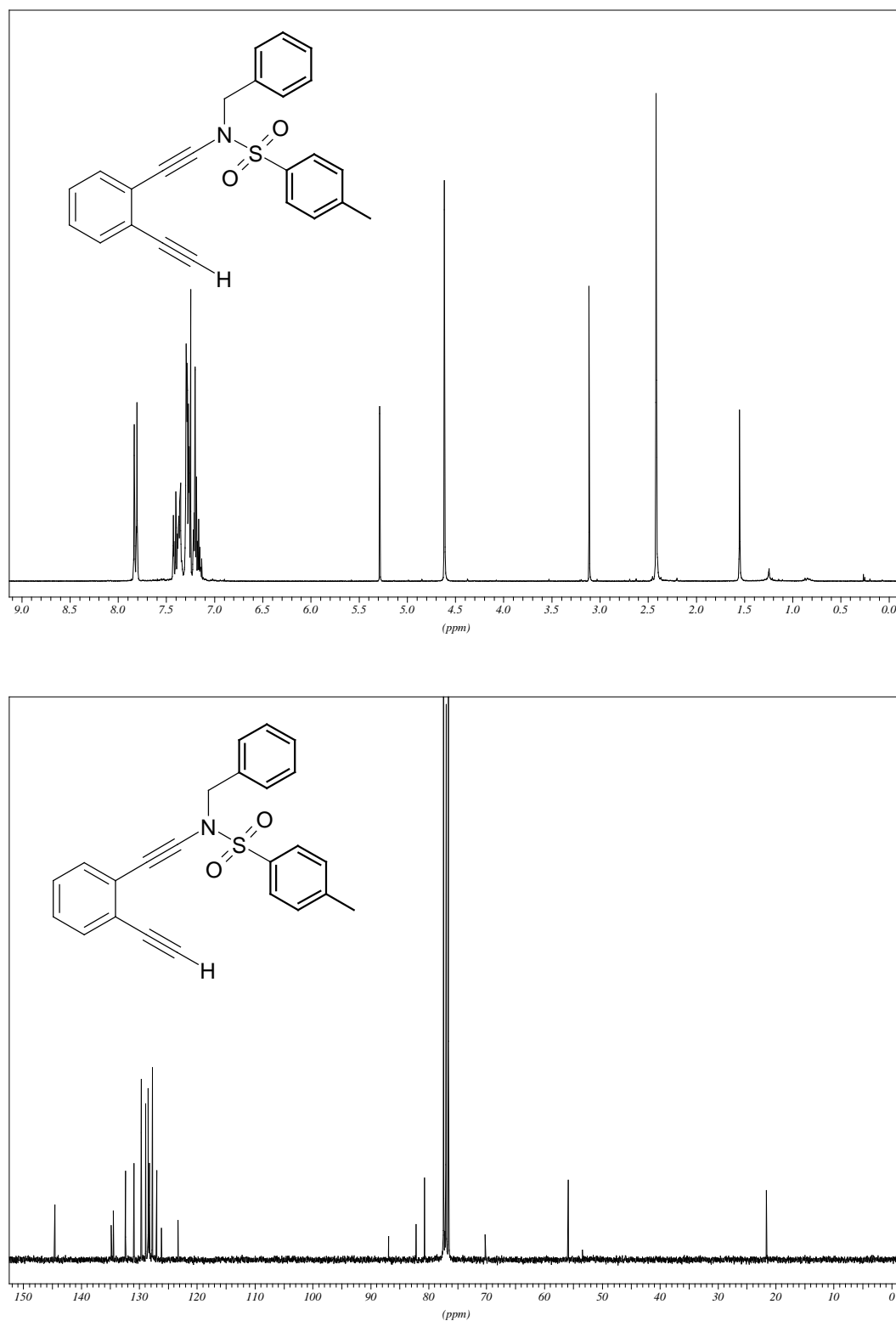


Abbildung 36: <sup>1</sup>H und <sup>13</sup>C NMR-Spektren von Verbindung 2.

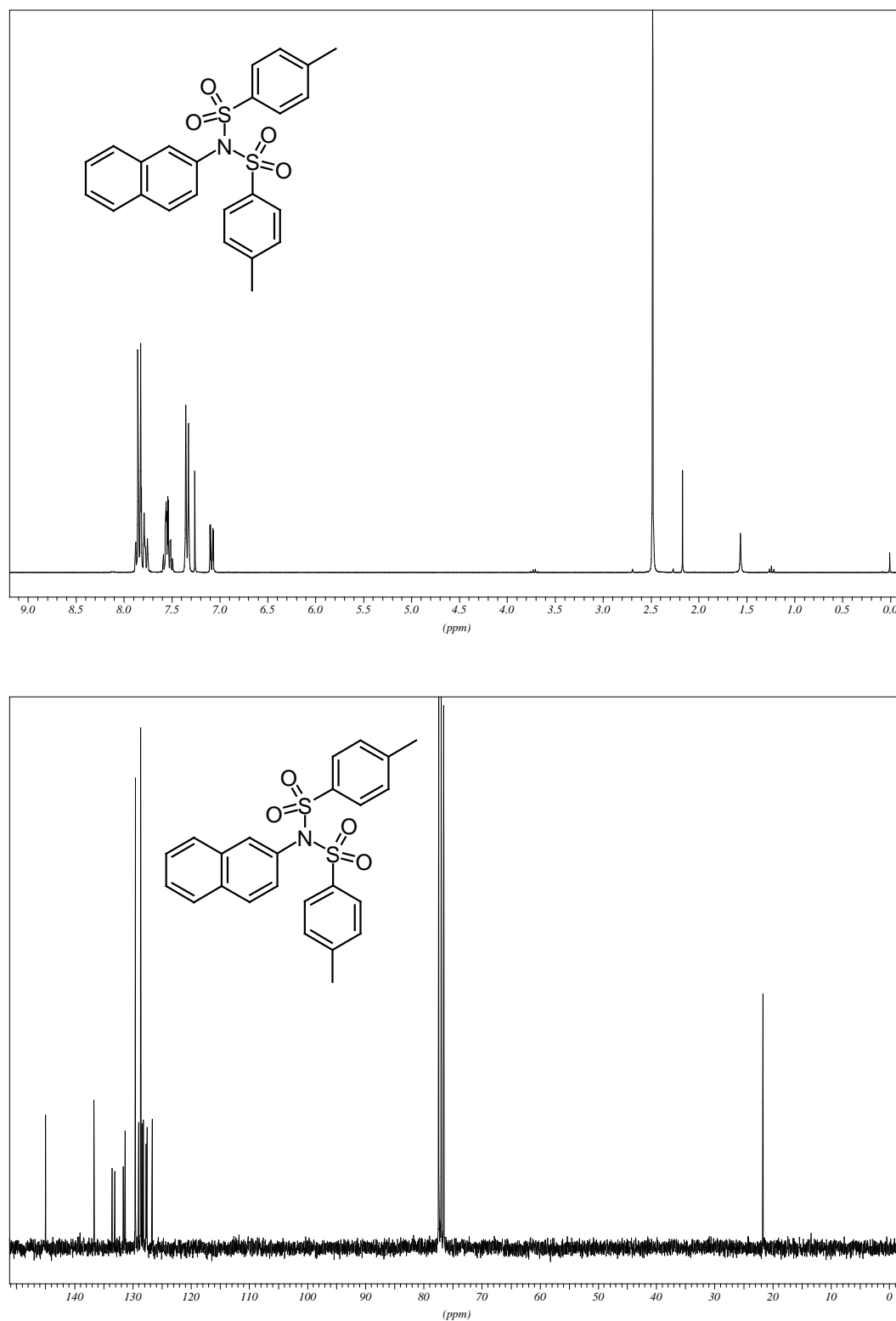


Abbildung 37:  $^1\text{H}$  und  $^{13}\text{C}$  NMR-Spektren von Verbindung 39.

#### 4.8 Literatur und Anmerkungen

- [1] J. M. Galbraith, P. R. Schreiner, N. Harris, W. Wie, S. Shaik *Chem. Eur. J.* **2000**, 6, 1446-1454.
- [2] Für Beispiele siehe u.a.: (a) L. Brandsma *Preparative Acetylenic Chemistry*, 2. Auflage, Elsevier, Amsterdam, Oxford, New York, Tokyo, **1988**, 187ff. - (b) L. Brandsma *Recl. Trav. Chim. Pays-Bas* **1971**, 90, 1098-1100.
- [3] B. Witulski, T. Stengel *Angew. Chem.* **1998**, 110, 495-498; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1998**, 37, 489-492.
- [4] M. O. Frederick, J. A. Mulder, M. R. Tracey, R. P. Hsung, J. Huang, K. C. M. Kurtz, L. Shen, C. J. Douglas *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, 125, 2368-2369.
- [5] B. Witulski, T. Stengel *Angew. Chem.* **1999**, 110, 2521-2524; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1999**, 38, 2426-2430.
- [6] B. Witulski, N. Buschmann, U. Bergsträßer *Tetrahedron* **2000**, 56, 8473-8480.
- [7] N. Saito, Y. Sato, M. Mori *Org. Lett.* **2002**, 4, 803-805.
- [8] (a) T. Kitamura, P. J. Stang *Tetrahedron Lett.* **1988**, 29, 1887-1889. – (b) M. Ochiai, M. Kunishima, K. Fuji, Y. Nagao *J. Org. Chem.* **1988**, 53, 6144-6145. – (c) M. Ochiai, M. Kunishima, K. Fuji, Y. Nagao *J. Org. Chem.* **1989**, 54, 4038-4041.
- [9] (a) T. Kitamura, P. J. Stang *Tetrahedron Lett.* **1988**, 29, 1887-1889. – (b) M. Ochiai, M. Kunishima, Y. Nagao, K. Fuji, M. Shiro, E. Fujita *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, 108, 8281-8283.

- [10] (a) A. Magrida, G. F. Koser *J. Org. Chem.* **1984**, 49, 4703-. – (b) R. M. Moriarty, R. K. Vaid, M. P. Duncan *Tetrahedron Lett.* **1987**, 28, 2845-2848.
- [11] (a) P. J. Stang, V. V. Zhdankin *Chem. Rev.* **1996**, 96, 1123-1178. – (b) P. J. Stang in *Modern Acetylene Chemistry*, (Hrsg.: P. J. Stang, F. Diederich), VCH, Weinheim, **1995**, 67-98.
- [12] Persönliche Mitteilung von B. Wiltulski
- [13] (a) P. J. Stang, R. Tykwinski, V. V. Zhdankin *J. Org. Chem.* **1992**, 57, 1861-1864. – (b) P. J. Stang, R. Tykwinski *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, 114, 4411-4412. – (c) P. M. Gallop, M. A. Paz, R. Flückiger, P. J. Stang, V. V. Zhdankin, R. Tykwinski *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, 115, 11702-11704.
- [14] R. R. Tykwinski, P. J. Stang *Tetrahedron* **1993**, 49, 3043-3052.
- [15] (a) N. Choy, C.-S. Kim, C. Ballester, L. Artigas, C. Diez, F. Lichtenberger, J. Shapiro, K. C. Russell *Tetrahedron Lett.* **2000**, 41, 6955-6958. – (b) J. Wisniewski, T. L. Calkins, H. A. McMillen, Y. Jiang *J. Org. Chem.* **1994**, 59, 5833-5835. – (c) C.-S. Kim, K. C. Russell *J. Org. Chem.* **1998**, 63, 8229-8234.
- [16] LAB ID 70 Phenomenex Luna 3 C18(2)-Säule / Gradient: 0 min: 5% Acetonitril /Wasser [TFA 0.0059%]; 30 min: 98% Acetonitril /Wasser [TFA 0.0059%]; 40 min: 5% Acetonitril /Wasser [TFA 0.0059%].
- [17] M. Prall, A. Wittkopp, P. R. Schreiner *J. Phys. Chem. A* **2001**, 105, 9265-9274.
- [18] F. Stahl, D. Moran, P. von Ragué Schleyer, M. Prall, P. R. Schreiner *J. Org. Chem.* **2002**, 67, 1453-1461.
- [19] M. Hesse, H. Meier, B. Zeeh, *Spektroskopische Methoden in der organischen Chemie*, 4. Auflage, Georg Thieme Verlag, Stuttgart **1991**.



- [20] G. M. Sheldrick, SHELXL93. Programm für Kristallstrukturverfeinerung. Universität Göttingen, **1993**.
- [21] A. Altomare, G. Cascarano, C. Giacovazzo, A. Guagliardi, *J. Appl. Cryst.* **1993**, 26, 343 – 350.
- [22] G. M. Sheldrick, SHELXL97. Programm für Kristallstrukturverfeinerung. Universität Göttingen, **1997**.
- [23] (a) Autorenkollektiv, *Organikum*, 18. Auflage, Deutscher Verlag der Wissenschaften, Berlin **1990**, 638 – 659. – (b) L. F. Tietze, T. Eicher, *Reaktionen und Synthesen im organisch-chemischen Grundpraktikum*, 2. Auflage, Georg Thieme Verlag, Stuttgart **1991**, 547 – 551.
- [24] Broschüre, *Anfärbereagenzien für die Dünnschicht- und Papierchromatographie*, E. Merck, Darmstadt **1984**.
- [25] R. Benhida, P. Blanchard, J.-L. Fourrey *Tetrahedron Lett.* **1998**, 39, 6849-6852.
- [26] E. Alonso, D. J. Ramon, M. Yus *Tetrahedron* **1997**, 53, 14355-14368.
- [27] (a) C. Huynh, G. Linstrumelle *Tetrahedron* **1988**, 44, 6337-6344. - (b) R. H. Grubbs, D. Kratz *Chem. Ber.* **1993**, 126, 149-158.
- [28] J. Falbe, M. Regitz, *Römpf Chemielexikon*, 9., erweiterte und neubearbeitete Auflage, Georg Thieme Verlag, Stuttgart, New York, **1995**, 2909.
- [29] A. Roesler, W. Pfeleiderer *Helv. Chim. Acta* **1997**, 80, 1869-1881.
- [30] D. Hellwinkel, Dieter; R. Lenz *Chem. Ber.* **1985**, 118, 66-85.
- [31] J. Buzniak, L. Skulski, J. Wybraniec-Bugaj *Pol. J. Chem.* **1981**, 55, 1923-1927.

## 5 Zehngliedrige, hochfunktionalisierte Endiine

### 5.1 Einleitung

Die Ursache für die cytotoxischen Eigenschaften von Naturstoffen, wie Calicheamicin  $\gamma_1^1$ , Dynemicin A oder Neocarzinstatin sind hochgespannte cyclische Endiine oder Cumulen-enine.<sup>1</sup> Nach Aktivierung kommt es zu einer thermischen Cycloaromatisierung (*Bergman* Cyclisierung)<sup>2</sup>, welche zu benzoiden Diradikalen führt. Diese Abstrahieren Wasserstoffatome aus der DNA, was zur Spaltung der Doppelstrang DNA und schließlich zum Zelltod führt.<sup>3</sup> Dabei ist das anfänglich gebildete Diradikal weniger reaktiv als das nach Aufnahme eines Wasserstoffatoms gebildete Phenylradikal.<sup>4</sup>

In der Natur kann die Reaktivität der Endiin-Naturstoffe gesteuert werden. Dies wird entweder durch Triggermechanismen erreicht, die konformell gespannte Vorläufer freisetzen,<sup>5</sup> oder durch Proteine, die an das Endiin- oder Cumulen-enin fest gebunden sind und somit dieses stabilisieren.<sup>6</sup> Es gibt nun viele Strategien, diese Steuerung auch auf Endiin-Modellsysteme zu übertragen. Dazu gehören auch konformationelle Spannung, die die spontane Cyclisierung verhindert,<sup>7</sup> sowie Isomerisierung von Endiinen zu reaktiveren Cumulen-enin<sup>8</sup> und Erzeugung des Endiinsystems durch Diels-Alder-Reaktion,<sup>9</sup>  $SN2'$ -Reaktion<sup>10</sup> oder Alkin-Entschützung,<sup>11</sup> Metall-Kationen<sup>12</sup> oder Licht<sup>13</sup>. Ebenfalls ist die Induktion der Cyclisierung durch Antikörper<sup>14</sup> oder durch Oxidation<sup>15</sup> bekannt.

*Nicolaou* et al. konnten zeigen, daß zehngliedrige Endiindiole eine hohe Reaktivität besitzen. Jedoch konnte durch geeignete Schutzgruppen die Reaktivität entschieden vermindert und damit die Stabilität der Verbindung erhöht werden. Beispielsweise hat Verbindung **1a** (siehe Abb. 1) eine thermische eine Halbwertszeit von  $t_{1/2} = 22$  h bei 50 °C. Ist das Diol dagegen als Carbonat **1** geschützt, ist dieses bei 100 °C stabil.<sup>16</sup>



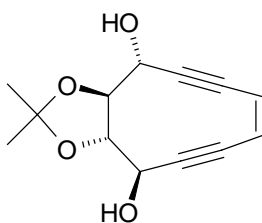
**Abbildung 1:** Von *Nicolaou* synthetisierte cyclische Endiine.

Abbildung 2 zeigt ein zehngliedriges Endiin, welches entsprechend durch eine Isopropylidenschutzgruppe stabilisiert wird. Verbindung **2** kann in einer sechsstufigen Synthese aus diastereomerenreinem Butadiendiepoxid hergestellt werden.<sup>17</sup>



**Abbildung 2:** Cyclisches, zehngliedrige Endiine.

Durch Entfernen der Isopropylidenschutzgruppe sollte **2** in das sehr reaktive Diol **2a** überführt werden. Dieses sollte ähnliche Reaktivität besitzen wie **1a**. Verbindung **2** kann noch zusätzlich an den propargylichen Methylengruppen funktionalisiert werden. Durch zwei zusätzliche Hydroxygruppen in diesen Positionen entsteht ein cyclisches Tetrahydroxyendiin, welches strukturell Zuckermolekülen ähnlich ist und als sehr polares Molekül wasserlöslich ist.

**3**

**Abbildung 3:** Zielmolekül **3**: Ein tetrahydroxysubstituiertes, wasserlösliches Endiin.

Verbindung **3** ist somit ein Modellsystem für wasserlösliche Endiine und könnte verwendet werden, um deren Reaktivität in wässrigen Systemen zu untersuchen. Zusätzlich bieten die Hydroxygruppen die Möglichkeit, Verbindung **3** weiter zu derivatisieren. So könnte das Endiin über die Hydroxygruppen mit DNA erkennenden Einheiten verknüpft werden, die eine gezielte Aktivierung dieser Moleküle in ganz bestimmten Zellen erlauben würden.

In diesem Abschnitt wird die Synthese des hochfunktionalisierten, cyclischen Tetrahydroxyendiins **3** vorgestellt, Versuche der Aktivierung von **3** beschrieben und die thermische Reaktivität untersucht. Ebenfalls wurden mit **3** und Derivaten erste Untersuchungen an Krebszelllinien durchgeführt.

## 5.2 Synthese der Verbindungen

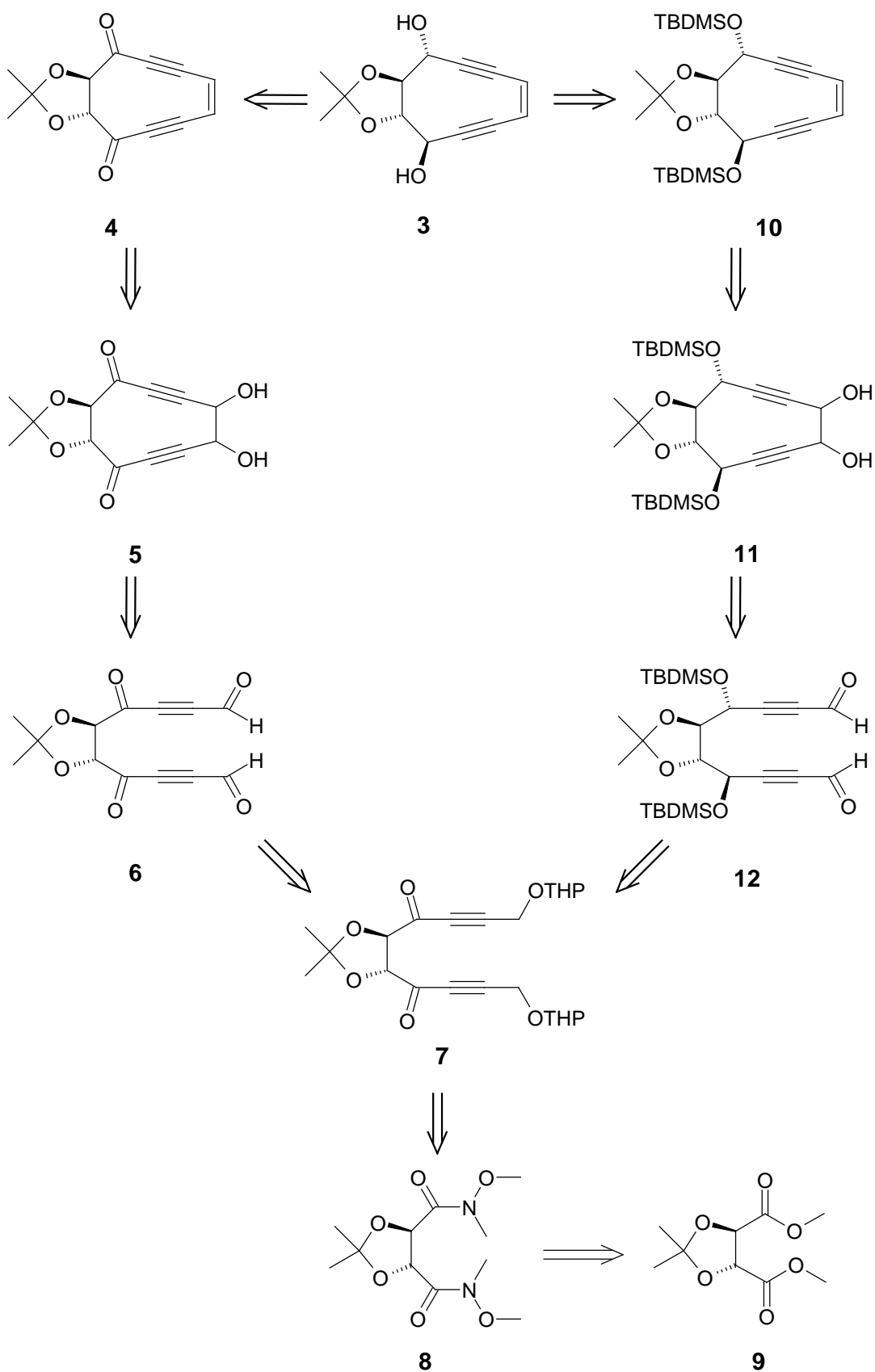
*Fallis et al.*<sup>18</sup> synthetisierten das einfach benzylgeschützte Analoge von **3** durch eine intramolekulare Chrom(II)/Nickel(II) vermittelte Kupplung eines Iodalkins mit einem Aldehyd. Bei dieser Strategie wird das empfindliche Endiinsystem am Anfang der Synthese erzeugt und durch die gesamte Synthese mitgeführt.

In der in diesem Kapitel beschriebene Synthese soll das Endiinsystem hingegen erst gegen Ende der Syntheseroute erzeugt werden. Dadurch sollen Komplikationen bei der Synthese vermieden werden. Ebenfalls wird durch den symmetrischen Ansatz die Anzahl der Synthesestufen verringert.

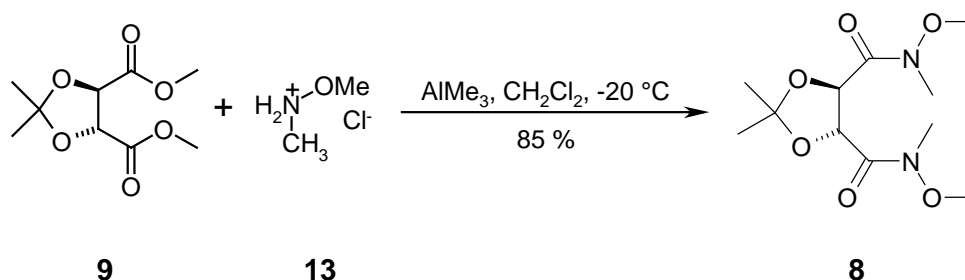
Eine retrosynthetische Analyse der Zielverbindung **3** ist in Abbildung 4 dargestellt. Den Schlüsselschritt der Synthese stellt eine Vanadium vermittelte Pinakol-Reaktion dar, mit

deren Hilfe der ungesättigte Zehnring aufgebaut werden soll. Das Tetrahydroxysystem soll durch eine selektive Reduktion der Carbonylgruppen erhalten werden. Das hierfür benötigte Diketon soll über das entsprechende *Weinreb*-Amid **8** aus der geschützten Weinsäure **9** erhalten werden. Durch die Verwendung dieser Substanzen aus dem „chiral pool“ sind zwei der vier Stereozentren im Startmaterial vorgegeben.

Ausgehend von Verbindung **7** kann das Zielmolekül **3** auf zwei verschiedenen Wegen dargestellt werden. Die intramolekulare Pinakol-Kupplung zum Zehnring **5** und anschließende Bildung des Endiin-Systems führt zum interessanten Diketon-Endiin **4** (siehe Abb. 4, linke Seite). Im letzten Schritt erfolgt dann die Reduktion zum Tetrahydroxyendiin **3**. Ein alternativer Syntheseweg wäre, das Keton **7** zuerst zum Tetraol **12** zu reduzieren und die Synthese zum Zehnringendiin **3** mit geeigneten Schutzgruppen weiter fortzusetzen (siehe Abb. 4, rechte Seite). Zunächst soll **3** über die erste Synthesever variante aufgebaut werden. Da dieser Syntheseweg den Vorteil hat, daß auf einen großen Teil der Schutzgruppen für die Hydroxyfunktionen verzichtet werden kann.

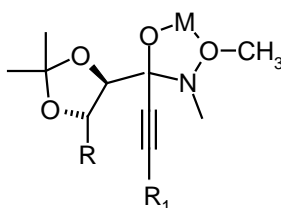
**Abbildung 4:** Retrosynthetische Analysen von **3**.

(-)-Dimethyl-2,3-*O*-isopropyliden-*L*-tartrat **9** wird in einer Eintopfreaktion direkt aus der *L*-Weinsäure hergestellt.<sup>19</sup> Eine Umsetzung von **9** mit *N,O*-Dimethylhydroxylamin Hydrochlorid **13** und Trimethylaluminium liefert in hohen Ausbeuten von 85 % das doppelte *Weinreb*-Amid **8** (siehe Abb. 5).<sup>20</sup>



**Abbildung 5:** Darstellung des Bis-*Weinreb*-Amids **8**.

Die Reaktionen von Alkinyllithium<sup>21</sup>- oder Alkynylmagnesiumverbindungen<sup>22</sup> mit *Weinreb*-Amiden führt zu den entsprechenden Alkynylketonen. Nach dem Angriff des Nucleophils bildet sich ein stabiler Metallkomplex (siehe Abb. 6) in dem das Metall sowohl von der Methoxygruppe des Amids, als auch von dem neu gebildeten Alkoholat chelatisiert wird. Dieser Komplex ist unter den Reaktionsbedingungen stabil und führt erst bei der sauren Aufarbeitung zum Keton. So wird die Bildung eines tertiären Alkohols vermieden, wie es z.B. bei der Verwendung von Estern und Amiden zu beobachten ist.<sup>23</sup>

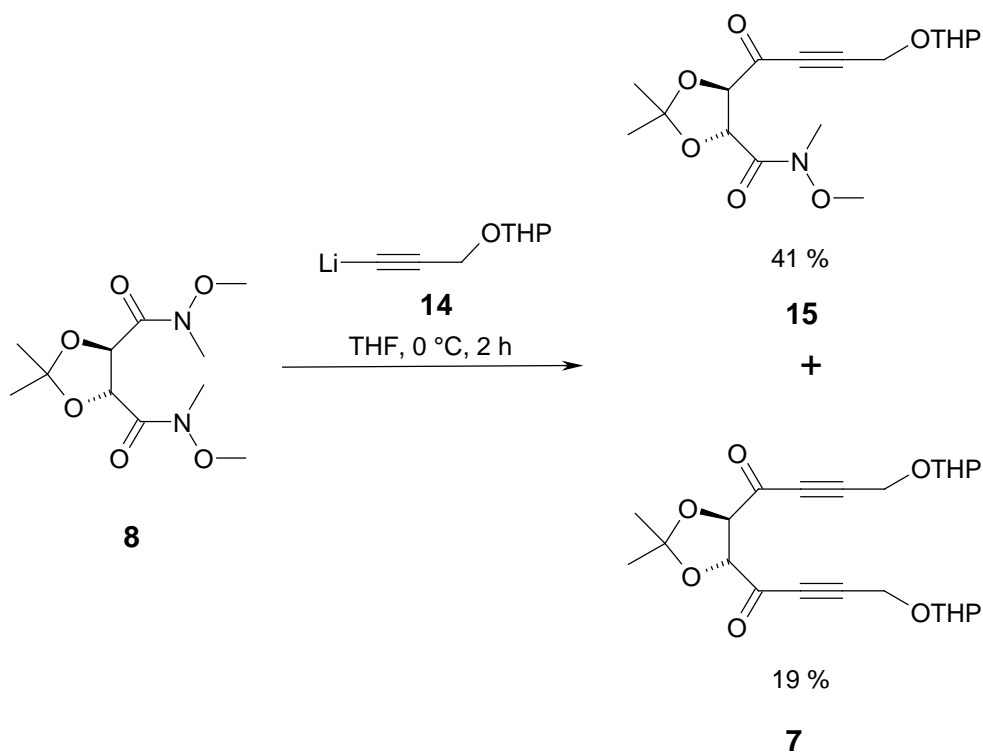


**Abbildung 6:** Ausschnitt aus dem stabilen Chelatkomplex; M=Li, MgBr.

Bei Verwendung des lithiierten 2-Prop-2-inyloxytetrahydropyrans **14** wird das gewünschte, disubstituierte Produkt **7** in mäßigen Ausbeuten von 19 % erhalten. Als Hauptprodukt dieser Reaktion wird das Monoketon **15** in 41 % Ausbeute isoliert (siehe Abb. 7). Die Resonanzen der Methoxymethylamidgruppe im <sup>1</sup>H NMR-Spektrum bei

$\delta = 3.22$  und  $\delta = 3.70$  zeigen das Vorhandensein von Verbindung **15**. Aufgrund der nicht definierten Stereozentren in den THP-Schutzgruppen liegen die Verbindungen **7** und **15** als Gemische von Diastereomeren vor.

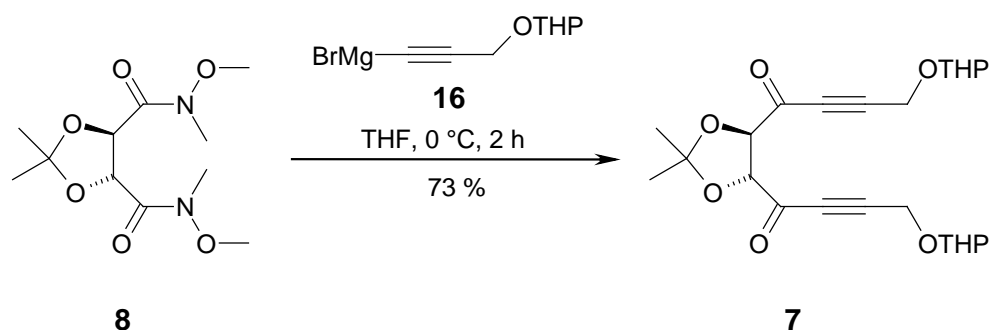
Produkt **15** ist für eine nochmalige Umsetzung mit dem deprotonierten **14** ungeeignet, da die Keto-Gruppe in **15** mit dem Acetylid **14** zu einem tertiären Alkohol reagiert.



**Abbildung 7:** Reaktion des *Weinreb*-Amids **8** mit dem lithiierten Alkin **14**.

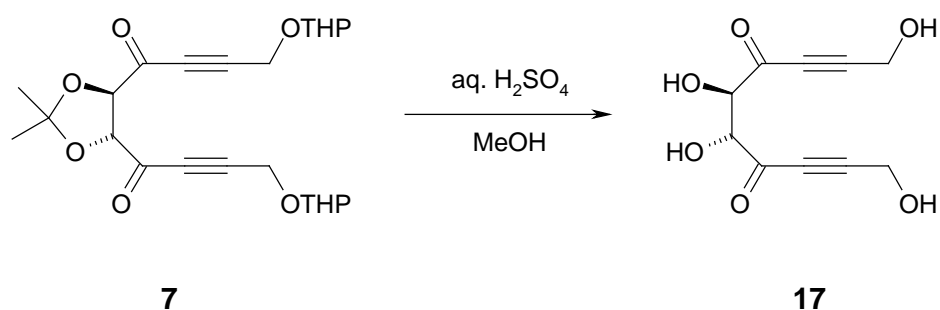
Wird statt der Alkynyllithiumverbindung **14** die entsprechende Alkynylmagnesiumverbindung **16** verwendet, wird ausschließlich die disubstituierte Verbindung **7** in guten Ausbeuten von 73 % erhalten (siehe Abb. 8).





**Abbildung 8:** Reaktion des Weinreb-Amids **8** mit dem Alkynylgrignard **16**.

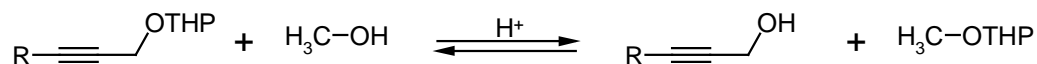
Nach der Hydrolyse bildet sich ein  $\alpha$ ,  $\beta$ -ungesättigtes Keton, das von Nucleophilen angegriffen werden kann. Deshalb ist Verbindung **7** erst nach chromatographischer Reinigung über Kieselgel zur vollständigen Entfernung aller Stickstoff-Nucleophile stabil. Ausgehend von **7** sollen nun die THP-Schutzgruppen selektiv abgespalten werden. THP-Schutzgruppen können durch säurekatalysierte Hydrolyse entfernt werden.<sup>24</sup> Da jedoch in Verbindung **7** zwei säureempfindliche Schutzgruppen vorhanden sind, müssen Bedingungen gefunden werden, die nicht zur Abspaltung der Isopropylidenschutzgruppe führen. Bei der Reaktion mit wässriger, verdünnter Schwefelsäure in Methanol wird neben der THP-Schutzgruppe auch die Isopropylidenschutzgruppe unter diesen Versuchsbedingungen entschützt. Im  $^1\text{H}$  NMR-Spektrum sind keine Resonanzen der Wasserstoffatome der Isopropyliden- und der THP-Schutzgruppe vorhanden.



**Abbildung 9:** Vollständige Entfernung aller Schutzgruppen durch saure Hydrolyse.

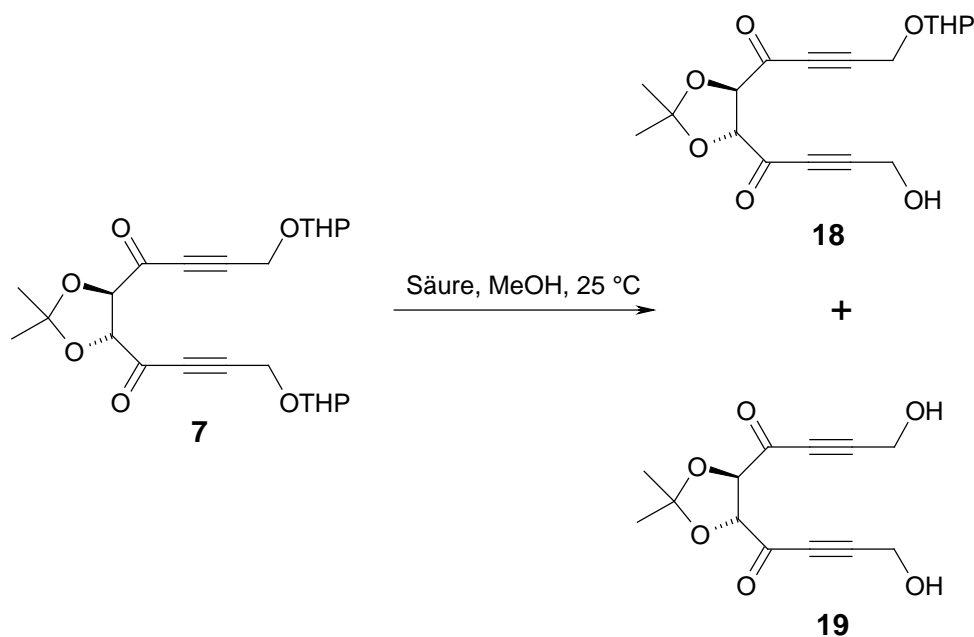
Aus diesem Grund wird eine wasserfreie Methode zur Entschützung gewählt. Die THP-Schutzgruppen sollen durch eine Umacetalisierung mit Hilfe von absoluten Methanol als Lösungsmittel entfernt werden. Hierbei wird die THP-Schutzgruppe von der Hy-

droxygruppe in Molekül **7** auf das Methanol übertragen. Durch einen sehr hohen Überschuß des Lösungsmittels wird das Gleichgewicht auf die Produktseite verschoben (siehe Abb. 10).



**Abbildung 10:** Prinzip der wasserfreien Abspaltung der THP-Schutzgruppe.

Bei Verwendung von *p*-Toluolsulfonsäure oder dem Ionentauscher Amberlyst 15 als Säure in Methanol kann kein Produkt isoliert werden. Werden absolutes Methanol und Camphersulfonsäure verwendet, erhält man zwei Produkte in mäßigen Ausbeuten. Die eine Verbindung ist das gewünschte Produkt **19**, die andere ist das Nebenprodukt **18**, in dem die THP-Schutzgruppen nur unvollständig abgespalten wurden (siehe Abb. 11). **18** und **19** werden im Verhältnis von 1 : 4 gebildet.



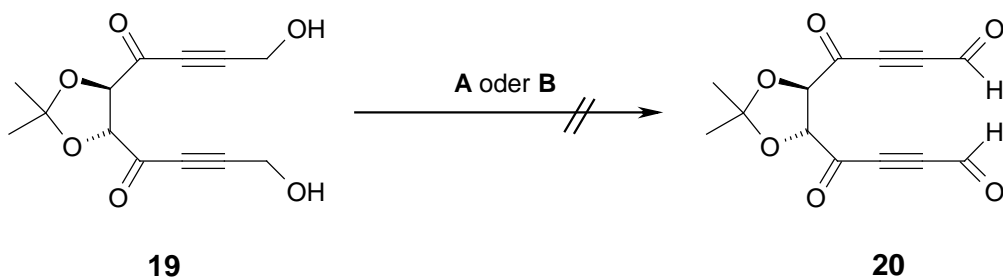
**Abbildung 11:** Entschützung von **7** durch Umacetalisierung mit Methanol.

Die Struktur der unsymmetrischen Verbindung **18** wird im  $^1\text{H}$  NMR-Spektrum durch zwei Resonanzen der Wasserstoffatome der Methylgruppen der Isopropylidenschutz-

gruppe bei  $\delta = 1.5$  bestätigt. Das Monoprodukt **18** kann jedoch durch eine weitere Entschützung ins gewünschte Produkt **19** überführt werden.

Diese Bedingungen reichen also aus, um die THP-Schutzgruppen abzuspalten, gleichzeitig aber wird die Isopropylidenschutzgruppe nicht angegriffen.

Als nächstes soll der Dialdehyd **20** durch eine milde Oxidationsmethode hergestellt werden. Das bei der Oxidation des Dialkohol **19** nach *Swern* oder *Dess und Martin* gebildete Produkt zersetzt sich innerhalb weniger Minuten (siehe Abb. 12). Diese Instabilität des Produktes ist sicherlich auf das doppelte  $\alpha$ ,  $\beta$ - ungesättigte System in **20** zurückzuführen.



**A:** Dess-Martin-Periodinan,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , 25 °C

**B:** DMSO,  $(\text{COCl})_2$ ,  $\text{Et}_3\text{N}$ ,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , -78 °C

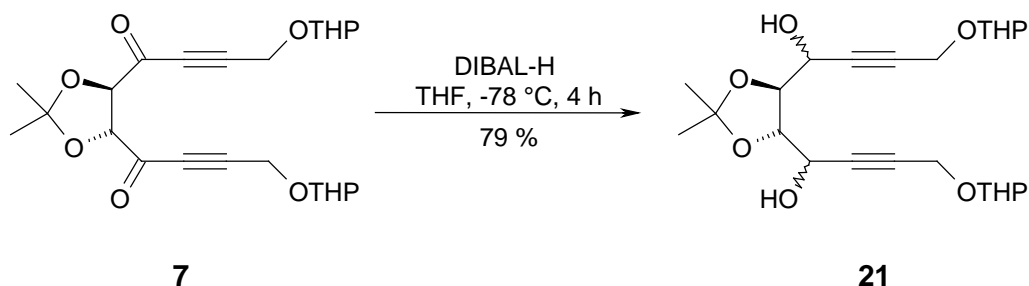
**Abbildung 12:** Versuchte Oxidationen zum Dialdehyd **20**.

Wegen der Instabilität von **20** wird das Zielmolekül **3** nun nach der alternativen Synthesestrategie (Abbildung 4, rechte Seite) aufgebaut. In dieser Synthese wird durch die Reduktion der Ketogruppen zum entsprechenden Alkoholen die Zwischenstufe **20** vermieden.

In der Literatur sind zahlreiche Beispiele zur Überführung von Alkynylketone in die entsprechenden Propargylalkohole bekannt. Dabei wurden zum Beispiel DIBAL-H,<sup>25</sup> Natrium bis-(2-methoxyethoxy)-aluminiumhydrid (Red-Al),<sup>26</sup>  $\text{NaBH}_4$ ,<sup>27</sup>  $\text{Zn}(\text{BH}_4)_2$ ,<sup>28</sup> Lithium tri-(*sek*-butyl)borhydrid (L-Selektrid)<sup>29</sup> verwendet. Die Reduktionen verlaufen mit mäßigen Selektivitäten; jedoch nimmt mit dem sterischen Anspruch der Reduktionsmittel auch die Selektivität zu. Mit Hilfe asymmetrischer Reagenzien kann die Selektivität der Reaktion sicherlich noch weiter gesteigert werden. Jedoch soll zunächst

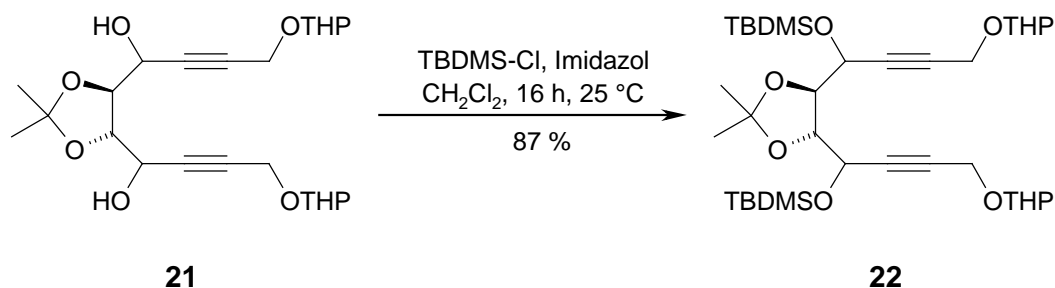
die allgemeine Anwendbarkeit der zweiten Synthesestrategie getestet werden. Aus diesem Grund wird die Reduktion zunächst mit DIBAL-H durchgeführt. Die doppelte Reduktion des Diketons **7** mit DIBAL-H liefert das Hexaol **21** in guten Ausbeuten von 79 % (siehe Abb. 13). Die Verwendung von Lithium tri-(*sek*-butyl)borhydrid (*L*-Selektrid) liefert wesentlich schlechtere Ausbeuten von nur 55 %.

Bei der Reduktion der beiden prochiralen Carbonylgruppen in Verbindung **7** werden zwei neue Stereozentren gebildet. Aufgrund der Stereozentren in den THP-Schutzgruppen kann nach dieser Reaktion ein Gemisch von bis zu 16 Diastereomere vorliegen. Wegen der großen Zahl an Diastereomeren kann die Selektivität der Reduktion nicht per NMR bestimmt werden. Die gebildeten Alkohole können nicht durch gaschromatographischen Methoden getrennt werden und der Versuch der Derivatisierung des Diastereomergemisches mit Trifluoressigsäureanhydrid führt zur Zersetzung der Verbindung. Aus diesem Grund wird die Synthese fortgesetzt. Aussagen über die Selektivität der Reduktion werden erst nach der Abspaltung der THP-Schutzgruppen und säulenchromatischer Auftrennung der entstandenen Diastereomeren gemacht.

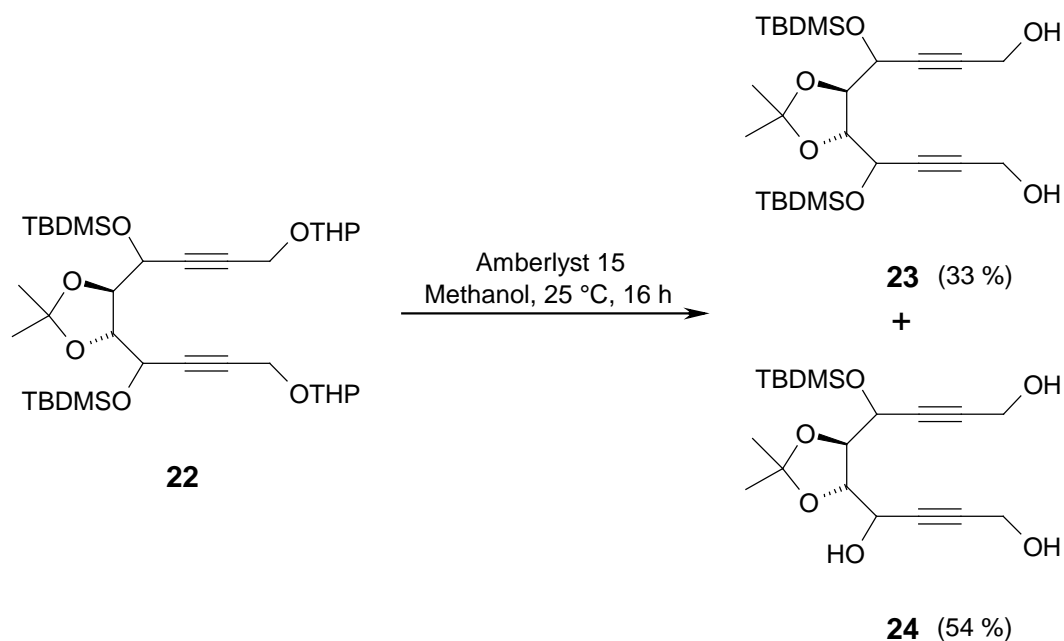


**Abbildung 13:** Reduktion des Diketons **7**.

Verbindung **21** wird mit *tert*-Butyldimethylsilylchlorid in Gegenwart von Imidazol als Base umgesetzt. Die vollständig geschützte Verbindung **22** wird in guten Ausbeuten von 87 % erhalten (siehe Abb. 14). Neben den vielen verschiedenen Schutzgruppen für sekundäre propargylische Alkohole bietet sich die Silylschutzgruppe an, da sie sich in sehr guten Ausbeuten und selektiv mit Fluorid-Ionen unter milden Bedingungen abspalten läßt.<sup>30</sup>

Abbildung 14: Schützung des Dialkohols **21**.

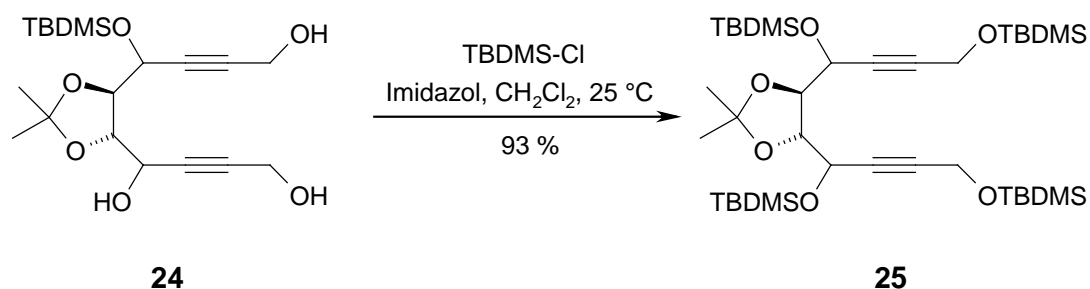
Nach dem Abspalten der THP-Schutzgruppen und dem damit verbundenen Entfernen von zwei stereogenen Zentren soll das Diastereomergemisch getrennt werden. Wiederum wird die sauer katalysierte Umacetalisierung in trockenem Methanol, wie bei den in Abbildung 11 beschriebenen Diketonen **7**, angewendet.

Abbildung 15: Abspaltung der THP-Schutzgruppe aus **22**.

Unter diesen Bedingungen werden auch die TBDMS-Schutzgruppen teilweise abgespalten. Das gewünschte Produkt **23** ist nur das Nebenprodukt der Entschützung. Als Hauptprodukt wird das dreifach entschützte Hexaol **24** isoliert. Die NMR-Spektren beider Verbindungen sind sehr ähnlich, unterscheiden sich jedoch in der Intensität der Resonanzen der Wasserstoffatome der TBDMS-Schutzgruppe. Bei der Verwendung des



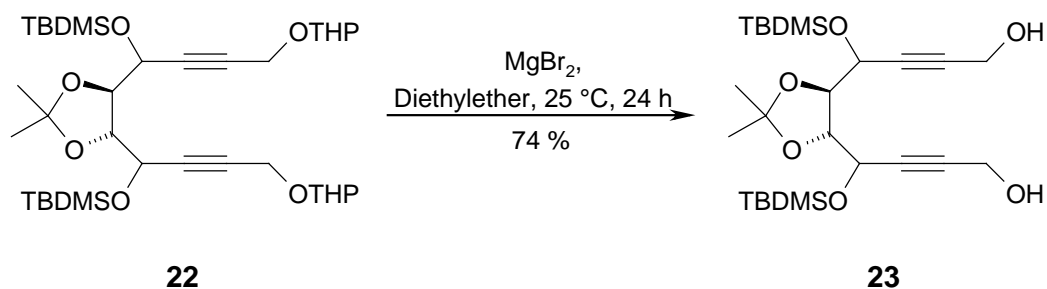
nem Überschuß *tert*-Butylchlordimethylsilan umgesetzt. Dabei entsteht die vierfach TBDMS-geschützte Verbindung **25** in sehr guten Ausbeuten von 93 % (siehe Abb. 17). Die nicht mehr vorhandenen typischen IR-Banden der Hydroxygruppen bei  $\nu = 3406\text{ cm}^{-1}$  zeigt, daß alle Hydroxygruppen vollständig mit TBDMS-Schutzgruppen geschützt werden.



**Abbildung 17:** Vollständige Schützung des Nebenproduktes **24**.

Die Umsetzung von **25** mit wäßriger Essigsäure liefert jedoch wieder das dreifach entschützten Hexaol **24** als Hauptprodukt. Dieses Recyclingverfahren von **24** stellt sich somit als ungeeignet heraus.

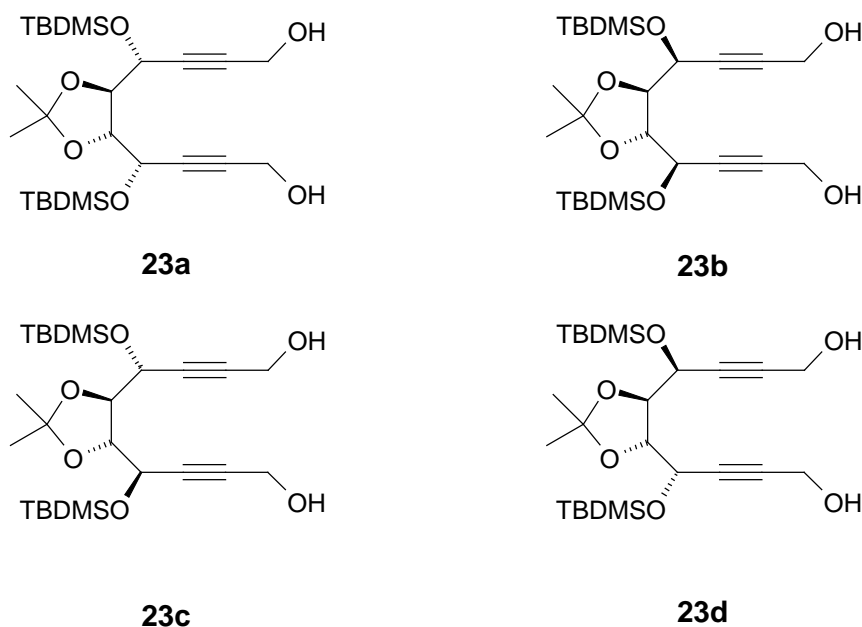
Eine weitere Möglichkeit für die Entschützung von THP-Schutzgruppen in Gegenwart von TBDMS-Schutzgruppen ist die Verwendung von Lewis-Säuren. Die Verwendung des richtigen Lösungsmittels ist hierbei von entscheidender Bedeutung.<sup>33</sup>



**Abbildung 18:** Selektive Abspaltung der THP-Schutzgruppe von **22** mit  $\text{MgBr}_2$ .

Die Verwendung von *in situ* hergestellten Magnesiumbromid in Diethylether als Lösungsmittel liefert die besten Ergebnisse. Das Magnesiumbromid wird in einer

*Grignard*-Reaktion aus Magnesium und 1,2-Dibromethan hergestellt.<sup>34</sup> Die Entschützung von **22** findet in einer Ausbeute von 74 % statt und liefert zwei Diastereomere, welche sehr gut säulenchromatographisch über Kieselgel getrennt werden können. Es werden zwei Diastereomere im Verhältnis von 1.1 : 1 erhalten. Die möglichen vier verschiedenen Diastereomere sind in Abbildung 19 dargestellt.



**Abbildung 19:** Alle möglichen Stereoisomere bei zwei neu gebildeten Stereozentren.

Da die Moleküle **23a** und **23b** identisch sind, kann es sich bei den beiden isolierten Diastereomeren nur um Moleküle mit den Strukturen **23a**, **23c** oder **23d** handeln.

Das  $^1\text{H}$  NMR-Spektrum der Verbindung, die im geringen Überschuß gebildet wird, zeigt vier Resonanzen mit einer chemischen Verschiebung von  $\delta = 0.13$  bis  $0.16$ . Hierbei handelt es sich um die Protonen der Methylgruppe der TBDMS-Schutzgruppe. Da alle Methylgruppen zu sehen sind, muß es sich um ein unsymmetrisches Molekül handeln, in dem die vier benachbarten Hydroxygruppen im Molekül unsymmetrisch angeordnet sind. Dies ist nur für die Verbindung **23a** der Fall. Im  $^{13}\text{C}$  NMR-Spektrum ist jede einzelne Resonanz der Kohlenstoffatome zu erkennen. Das  $^{13}\text{C}$  NMR-Spektrum zeigt bei  $\delta = 27.3$  bzw.  $27.6$  zwei Sigulets, die mit dem Sigulett bei  $\delta = 1.46$  korrelieren. Diese Signale entsprechen den diastereotopen Methylgruppen der Isopropylidenschutzgruppe.



Das  $^1\text{H}$  NMR-Spektrum des anderen Diastereomers zeigt im Bereich der Resonanzen der Methylgruppe der TBDMS-Schutzgruppe zwei Singulets. Auch das  $^{13}\text{C}$  NMR-Spektrum zeigt einen halben Signalsatz. Da es sich hier also um eine symmetrische Verbindung handelt, kommen nur die beiden Diastereomere **23c** oder **23d** in Frage.

Es kann mit Hilfe des  $^1\text{H}$  NMR-Spektrums keine Aussage darüber gemacht werden, um welches Isomer es sich handelt, da es sich um Spektren höherer Ordnung handelt und keine Kopplungskonstanten bestimmt werden können, aus denen mit Hilfe der *Karplus*-Kurve aussagen über die Konfiguration gemacht werden könnten.

Von diesem Diastereomer konnten jedoch Kristalle erhalten werden. Die Röntgenstruktur ist in Abbildung 20 gezeigt. Sie zeigt eindeutig, daß es sich hierbei um das *allR*-Diastereomer **23c** handelt.

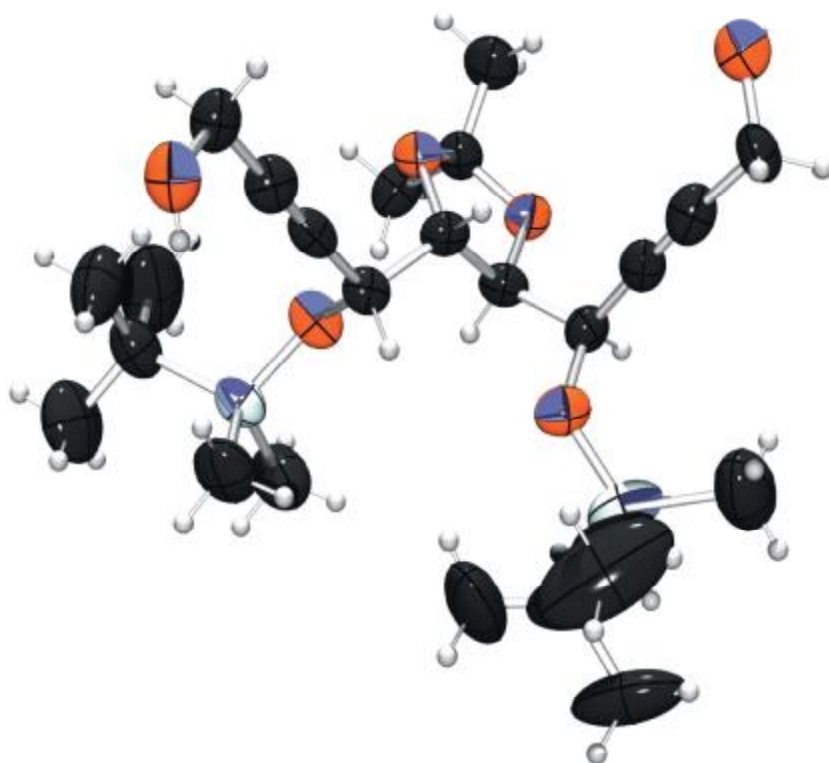
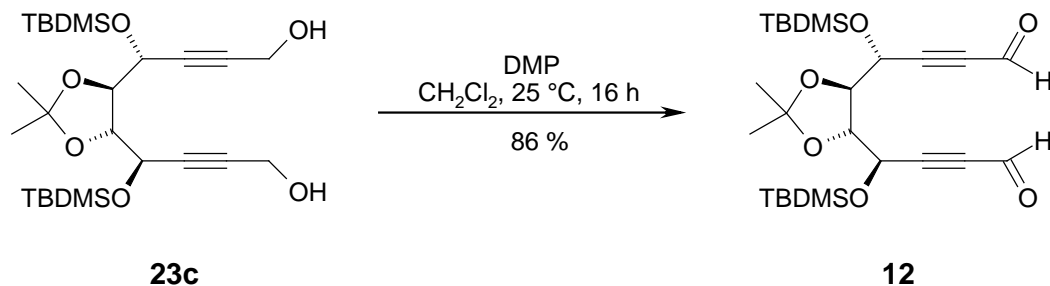


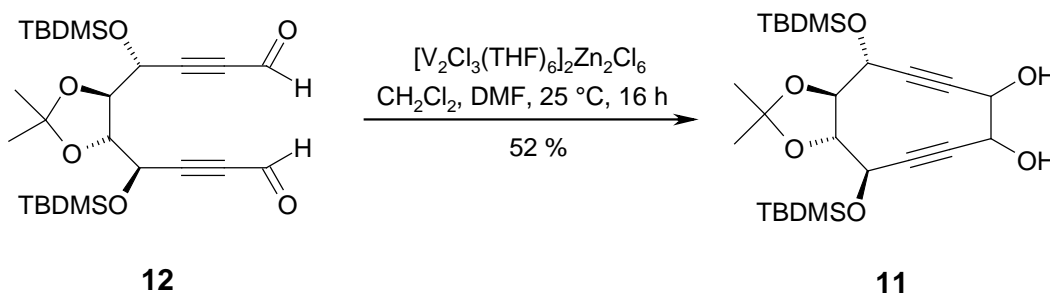
Abbildung 20: Röntgenstruktur von **23c**.

Die Synthese zum Endiin **10** wird nun zunächst mit dem Diastereomer **23c** weitergeführt. Der Ringschluß zum Zehnring soll mit Hilfe einer Pinakol-Reaktion erfolgen. Daher wird das Diol **23c** unter sehr milden Bedingungen nach *Dess* und *Martin*<sup>35</sup> in einer sehr guten Ausbeute von 86 % zum Dialdehyd **12** oxidiert (siehe Abb. 21). Im Gegensatz zur Tetracarbonylverbindung **20** ist der Dialdehyd **12** eine stabile Verbindung, die mehrere Wochen ohne Zersetzung im Kühlschrank gelagert werden kann.



**Abbildung 21:** Oxidation von **23c** zum Dialdehyd **12**.

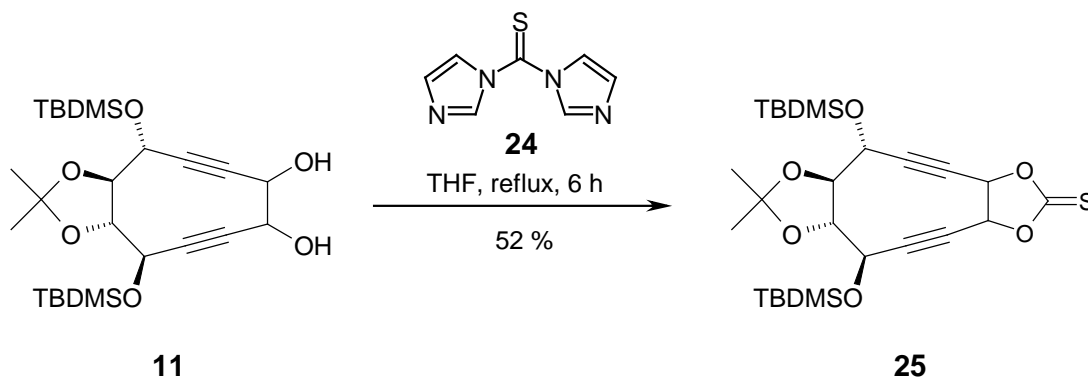
Da die direkte Alkenbildung mit der *McMurry*-Reaktion nur schlechte Ausbeuten liefert,<sup>36</sup> soll der Ringschluß über eine Pinakol-Reaktion erfolgen. Der stereochemische Verlauf der Pinakol-Kondensation ist sehr wichtig, da nur das entsprechende *cis*-Diol in das gewünschte Endiin überführt werden kann. Daher wird hier das *Pedersen*-Vanadium(II)-Reagenz verwendet, daß bei ähnlichen Dialdehyden gute Ausbeuten und *cis/trans*-Selektivitäten (*cis* : *trans* = 4 : 1 und besser) geliefert hat.<sup>37</sup> Es wird postuliert, daß die Pinakol-Reaktion bei dieser Reaktion über einen chelatisierten, cyclischen Übergangszustand verläuft.<sup>38</sup>



**Abbildung 22:** Pinakol-Kondensation des Dialdehyds **12** zum Diol **11**.

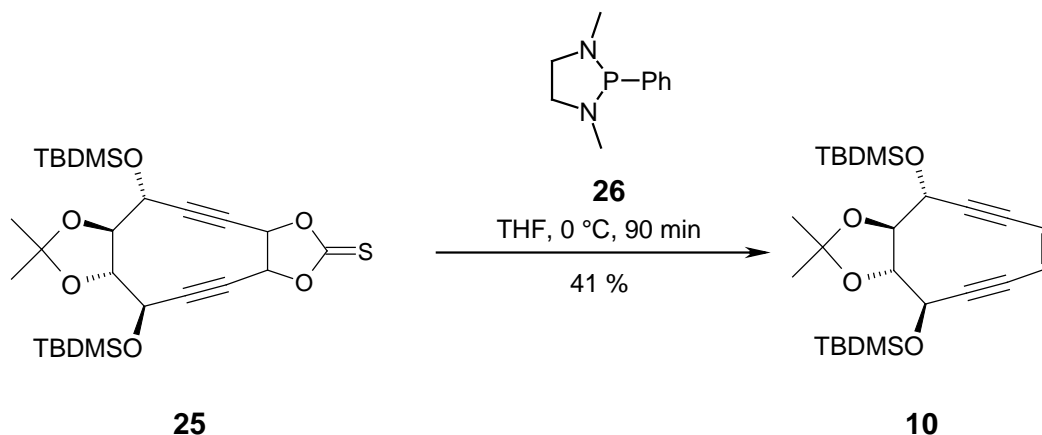
Die Umsetzung des Dialdehyds **12** unter Verwendung des *Petersen*-Vanadium(II)-Reagenzes ergibt das Diol **11** in Ausbeute von 52 % (siehe Abb. 22). Die breite Bande der Hydroxygruppen bei  $3380\text{ cm}^{-1}$  im IR-Spektrum und das Moleküllion von **11** mit einem um zwei Masseneinheiten größeren Molekulargewicht als **12** zeigen, daß sich das cyclische Diol gebildet hat. Es entsteht ein Gemisch von Diastereomeren, die ohne chromatographische Trennung für die nächste Umsetzung benutzt werden. Eine Bestimmung des Diastereomerenverhältnisses durch GC ist nicht möglich. Auch waren die Resonanzen der Wasserstoffatome der Diastereomeren nicht genug separiert, um das Diastereomerenverhältnis über die Intensität der Resonanzen zu bestimmen.

Das gewünschte Endiin **10** wird durch eine *Corey-Hopkins*-Variante der *Corey-Winter* Reaktion ausgehend vom Diol **11** dargestellt.<sup>39</sup> Dabei reagiert das *N,N'*-Thiocarbonyldiimidazol **24** bevorzugt mit den *cis*-Diolen des Diastereomerengemisches, die *trans*-Diole hingegen reagieren nur träge.<sup>40</sup> Das Diastereomerengemisch des Dioles **11** wird mit *N,N'*-Thiocarbonyldiimidazol **24** in einer Ausbeute von 52 % zuerst in das Thiocarbonat **25** überführt (siehe Abb. 23). Die Resonanz eines quartären Kohlenstoffes bei  $\delta = 188.8$  und die Abwesenheit der breiten Hydroxybande bei  $3380\text{ cm}^{-1}$  im IR-Spektrum bestätigen die Bildung des Thiocarbonats.



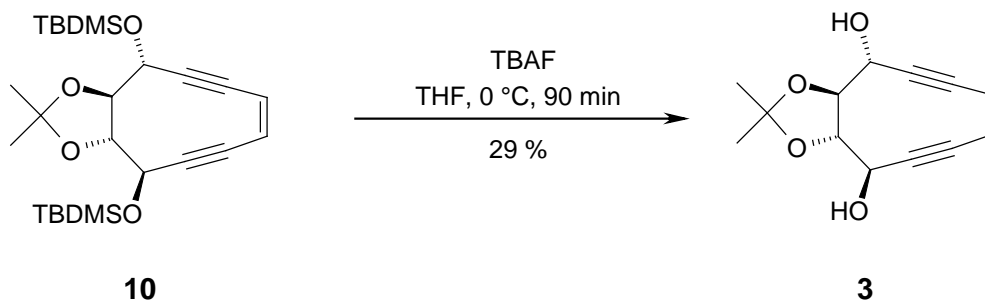
**Abbildung 23:** Bildung des Thiocarbonats **25**.

Das Endiin **10** wird nun ausgehend vom *cis*-Thiocarbonat **25** durch Reduktion mit 1,3-Dimethyl-2-phenyl-[1,3,2]diazaphospholidin **26** in einer Ausbeute von 41 % erhalten (siehe Abb. 24).



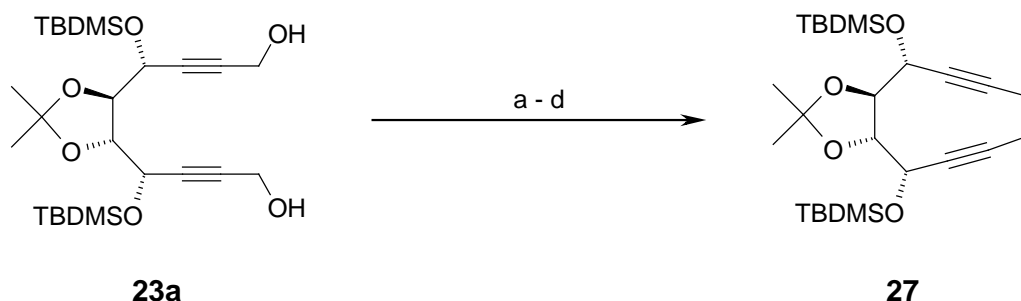
**Abbildung 24:** Desoxygenierung des Thiocarbonats **25** zum Endiin **10**.

Im letzten Schritt der Synthese sollen die TBDMS-Schutzgruppen selektiv entfernt werden. Hingegen soll die Isopropylidenschutzgruppe nicht entfernt werden, da diese das Endiin stabilisiert. Das Endiin **10** wird durch Umsetzung mit Tetrabutylammoniumfluorid (TBAF) in das Endiin **3** überführt (siehe Abb. 25). Durch die freien Hydroxygruppen und das Fehlen der großen, unpolaren TBDMS-Gruppen ist **3** eine polare Verbindung und deshalb in organischen Lösungsmitteln sehr unlöslich, was die Aufreinigung sehr erschwert. Die Abspaltung der Schutzgruppen unter Bildung von **3** funktioniert in einer Ausbeute von 29 %.



**Abbildung 25:** Abspaltung der TBDMS-Schutzgruppen in Verbindung **10**.

Das symmetrische Diol **23a** lässt sich analog zu der oben beschriebenen Synthese in das entsprechende Diastereomer Endiin **27** in einer Gesamtausbeute von 15 % über vier Stufen überführen (siehe Abb. 26).



a: DMP,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , 25 °C, 16, 88 %

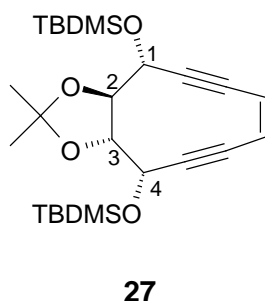
b:  $[\text{V}_2\text{Cl}_3(\text{THF})_6]_2\text{Zn}_2\text{Cl}_6$ ,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , 25 °C, 16 h, 82 %

c: *N,N*-Thiocarbonyldiimidazol **24**, THF, reflux, 6 h, 47 %

d: 1,3-Dimethyl-2-phenyl-[1,3,2]-diazaphospholidin **26**, THF, 0 °C, 90 min, 45 %

**Abbildung 26:** Zusammengefaßte Synthese des unsymmetrischen Endiins **27**.

Einen Hinweis auf die stereochemische Anordnung der Wasserstoffatome im Endiin **27** liefert die *Karplus*-Beziehung. Bei  $^3J$ -Kopplungen an „frei“ drehbaren C-C-Bindungen ändert sich die Größe der Kopplungskonstante mit dem Torsionswinkel. Eine quantitative Abschätzung gibt die *Karplus*-Kurve. Den größten Wert haben die Kopplungskonstanten bei einem Torsionswinkel von 0 bzw. 180°; ihren kleinsten Wert bei einem Torsionswinkel von 90°. <sup>41</sup> Die stereochemische Zuordnung ist für offenkettige Systeme jedoch weniger zuverlässig als für cyclische Systeme. Die Torsionswinkel der Wasserstoffbindungen in **27** werden mit Spartan <sup>61,62</sup> berechnet, über die *Karplus*-Kurve werden den theoretisch berechneten Torsionswinkeln entsprechende Kopplungskonstanten zugeordnet und diese mit den experimentell ermittelten Kopplungskonstanten verglichen. In Abbildung 27 sind die betreffenden Wasserstoffatome des cyclischen Endiins **27** nochmals gekennzeichnet.



**Abbildung 27:** Numeriertes cyclisches Endiin **27**.

Der berechnete Wert des Torsionswinkel zwischen den Wasserstoffatomen H1 und H2 beträgt  $180^\circ$ , der zwischen H2 und H3  $130^\circ$  und der zwischen H3 und H4  $70^\circ$ . Die gemessenen Kopplungskonstanten haben jeweils einen Wert von 9.0 Hz (H1/H2), 5.0 Hz (H2/H3) bzw. 1.6 Hz (H3/H4). Die aus Kraftfeldmessungen ermittelten Torsionswinkel und die daraus nach der *Karplus*-Kurve ermittelten Kopplungskonstanten stimmen sehr gut mit den gefundenen Kopplungskonstanten überein.

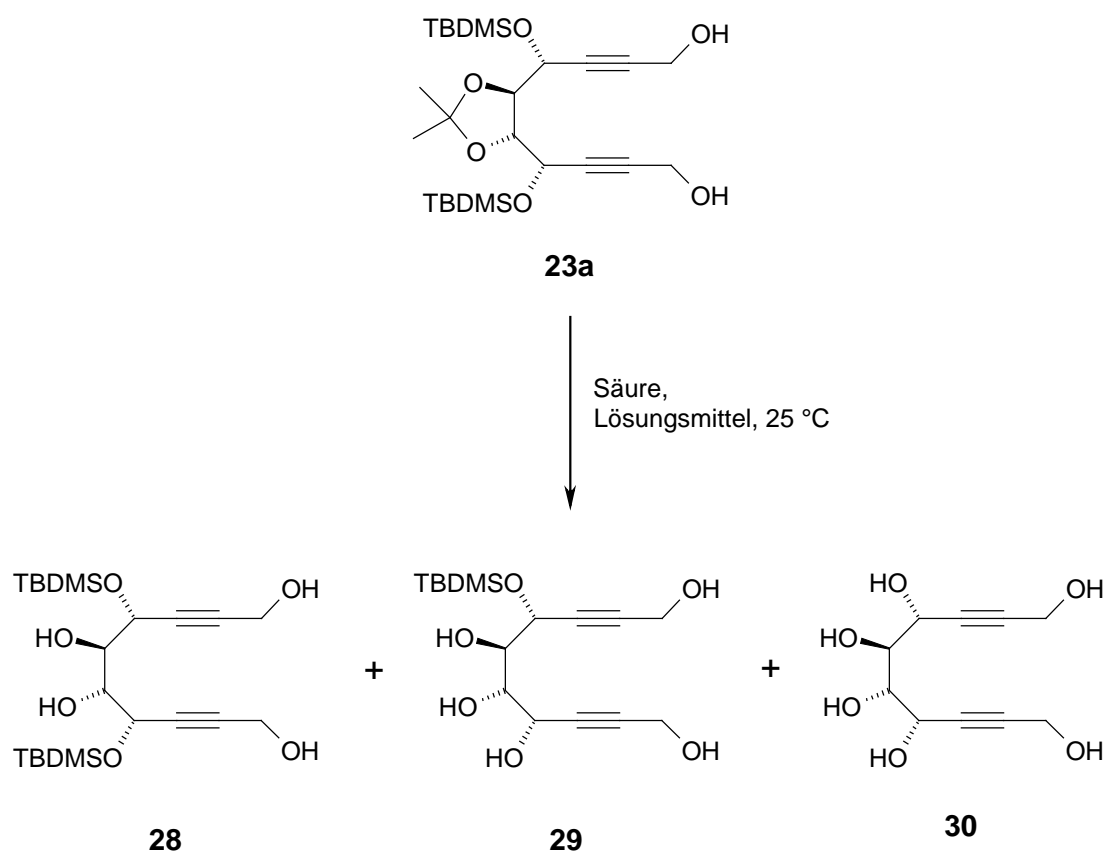
Mit Hilfe einer Vanadium-katalysierten, intramolekularen Pinakol-Reaktion können somit hochfunktionalisierte, zehngliedrige Endiine, ausgehend von *L*-Weinsäure, diastereomerenrein dargestellt werden. Es werden nun Methoden untersucht, diese kinetisch gehemmten, reaktiven, cyclischen Endiine durch Abspaltung der Isopropylidenschutzgruppe zu aktivieren. Anschließend soll die thermische Reaktivität dieser aktivierten Endiine untersucht und Aussagen über die Reaktionsprodukte gemacht werden.

### 5.3 Untersuchung der Eigenschaften

Durch die Isopropylidenschutzgruppe wird der zehngliedrige Ring des Endiins so in einer Konformation gehalten, daß die *Bergman* Cyclisierung kinetisch gehindert ist. Das Endiin sollte erst bei Temperaturen über  $100^\circ\text{C}$  cyclisieren, ähnlich wie das als Carbonat geschützte Endiin **1b** von *Nicolaou*.<sup>22</sup> Wird nun aber dieser konformationelle Zwang entfernt, sollte die Cyclisierung des Endiinsystem bei wesentlich niedrigeren Temperaturen stattfinden.

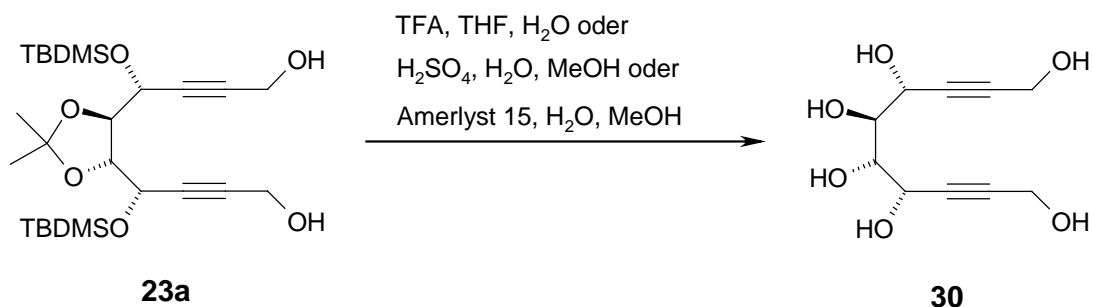
Als Nächstes sollen die Bedingungen für die Abspaltung der Isopropylidenschutzgruppe gefunden werden. Da sich die Polarität des Endiins mit der Abspaltung der großen TBDMS-Schutzgruppe drastisch ändert, könnte es zu Problemen mit der Löslichkeit kommen. Aus diesem Grund soll die Isopropylidenschutzgruppe entfernt werden, ohne daß es zur Abspaltung der TBDMS-Schutzgruppen kommt.

Die Abspaltungsbedingungen werden zunächst mit **23a** als Testverbindung optimiert.



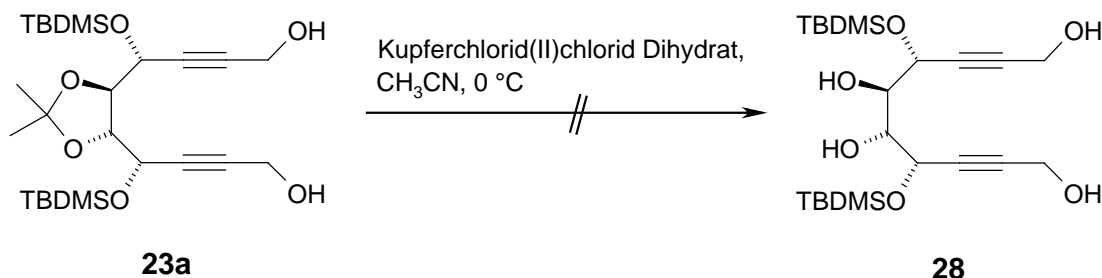
**Abbildung 28:** Mögliche Produkte der Abspaltungsreaktion der Testverbindung **23a**.

Da die Endiine nach der Abspaltung der Isopropylidenschutzgruppe sehr reaktive Verbindungen sind und sich leicht zersetzen, sollten die Bedingungen so gewählt werden, daß eine einfache und schnelle Aufarbeitung möglich ist. Aus diesem Grund wird zunächst als Säure der saure Ionentauscher Amberlyst 15 in wäßrigen Methanol verwendet. Mit dieser Methode wird die Isopropylidenschutzgruppe jedoch nicht abgespalten, sondern nur die TBDMS-Schutzgruppen. Wird anstelle des Ionentauschers wäßrige Schwefelsäure verwendet wird auch die Isopropylidenschutzgruppe abgespalten, so daß das vollständig entschützte Hexaol **30** entsteht. Die Verwendung von verdünnter, wäßriger Trifluoressigsäure in Tetrahydrofuran liefert dasselbe Ergebnis.



**Abbildung 29:** Abspaltungsversuche mit wäßrigen Säuren.

In der Literatur wird die Abspaltung einer Acetalschutzgruppe in Gegenwart einer TBDMS-Schutzgruppe mit Kupfer(II)chlorid Dihydrat in Acetonitril bei Raumtemperatur beschrieben.<sup>42</sup> **23a** wird nun in Acetonitril gelöst und mit einem Überschuß Kupfer(II)chlorid Dihydrat versetzt und drei Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Durch das Filtrieren der Reaktionsmischung über immobilisierte Iminodiessigsäure (IDA),<sup>43</sup> welches Kupfer sehr gut komplexieren kann, sollte die Reaktionsmischung schnell und einfach aufgereinigt werden. Es kann jedoch kein Produkt isoliert werden, da vermutlich das entschützte Diol **28** mit dem Kupfer und der IDA-Komponente einen Komplex bildet, der auf dem Filtermaterial verbleibt.

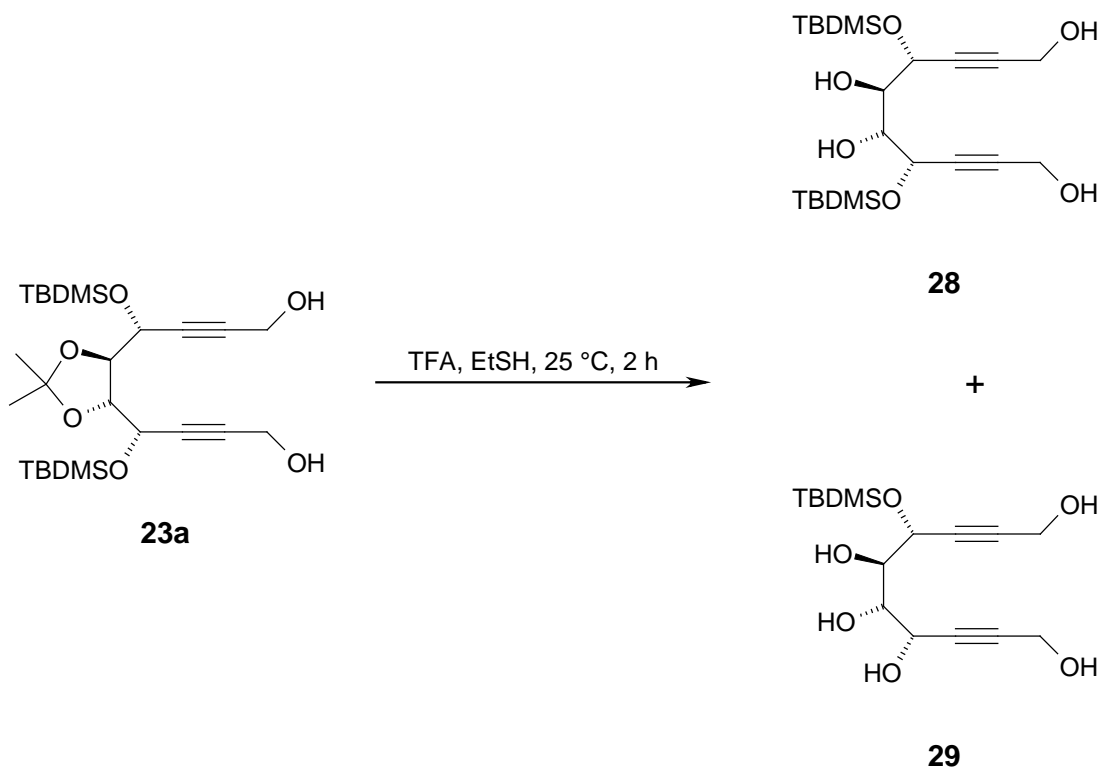


**Abbildung 30:** Abspaltungsversuche mit Hilfe von Lewis-Säuren.

Da sowohl bei der Verwendung von Wasser als auch von Methanol die TBDMS-Schutzgruppe abgespalten wird, sollte nun ein Reagenz gesucht werden, welches nucleophil genug ist, um die Isopropylidenschutzgruppe abzuspalten, jedoch keine große Affinität zum Siliziumatom der TBDMS-Gruppe besitzt. Zunächst werden Thiole darauf untersucht. Um eine einfache Aufarbeitung zu ermöglichen, wird das leichtflüchtige Ethanthiol verwendet. Die Umsetzung von **23a** mit konz. TFA in Ethanthiol

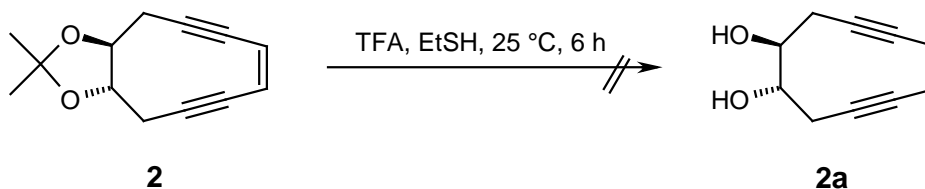


liefert das isopropyliden-entschützte Tetraol **28** (siehe Abb. 31). Deutlich sind die Resonanzen der Wasserstoffatome der Methyl- und *tert*-Butylgruppen der TBDMS-Schutzgruppe zu erkennen. Eine massenspektrometrische Analyse zeigt jedoch, daß ein Gemisch aus **28** und **29** vorliegt.



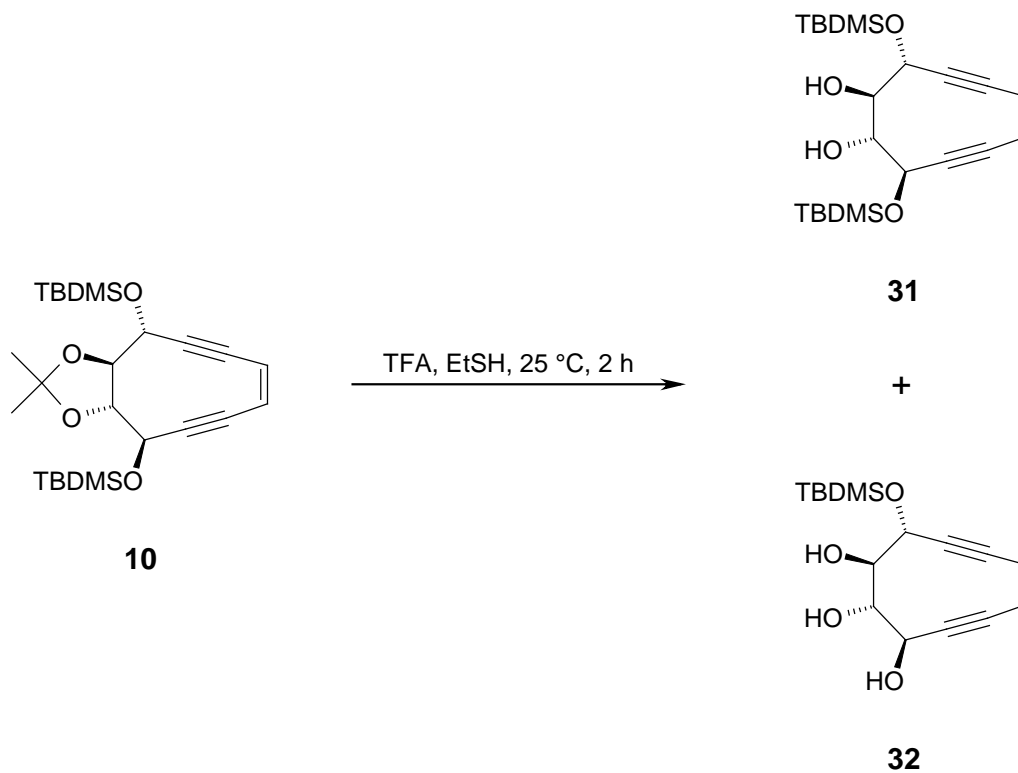
**Abbildung 31:** Abspaltung der Isopropylidenschutzgruppe mit TFA/EtSH.

Da diese Methode für die Abspaltung der Isopropylidenschutzgruppe nicht weiter optimiert werden konnte, wird nun diese Methode zur Aktivierung der Endiine verwendet. Die Isopropylidenschutzgruppe des unsubstituierten Endiins **2** läßt sich nicht mit TFA / Ethanthiol abspalten (siehe Abb. 32).



**Abbildung 32:** Versuchte Abspaltung der Isopropylidenschutzgruppe im Endiin **2** mit TFA / EtSH.

Die Umsetzung des Endiin **10** mit TFA und Ethanthiol dagegen führt zur Abspaltung der Isopropylidenschutzgruppe. Es wird jedoch ein Gemisch aus dem gewünschten Entschützungsprodukt **31** und dem teilweise TBDMS-entschützten Produkt **32** erhalten (siehe Abb. 33).



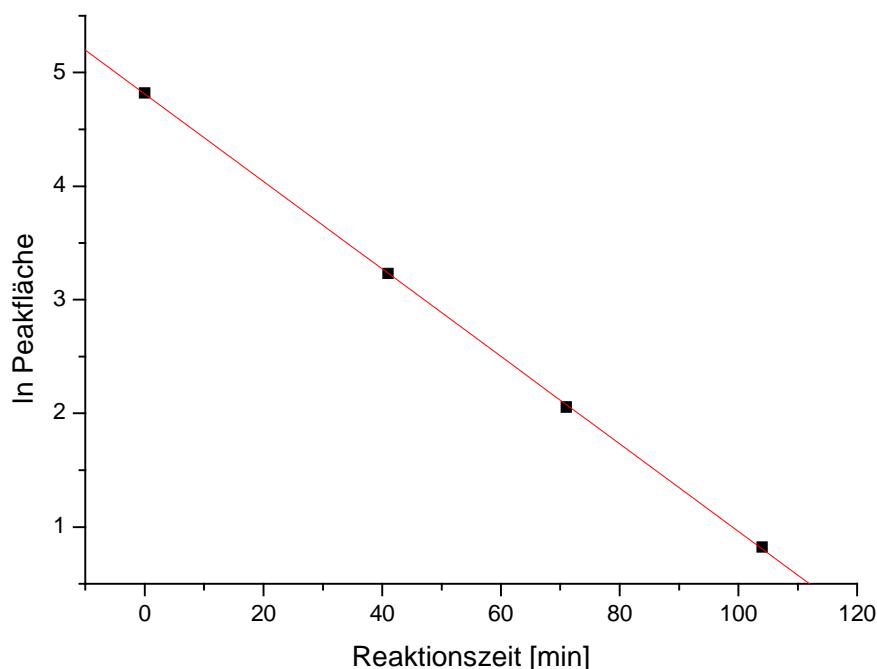
**Abbildung 33:** Abspaltung der Isopropylidenschutzgruppe im Endiin **10** mit TFA/EtSH.

Aufgrund der hohen Reaktivität der entschützten Endiine **31** und **32** wird das Produktgemisch nicht weiter aufgearbeitet und sofort in der Cyclisierungsreaktion eingesetzt.

Eine typische Reaktion von Endiinen, ist die thermische Cyclisierung zu aromatischen Systemen (*Bergman*-Reaktion). Aussagen über die Reaktivität des Endiins liefern die Geschwindigkeitskonstante der Cyclisierung bzw. die Abnahme der Konzentration des Endiins (Halbwertszeit) bei einer bestimmten Temperatur.

Ein in der Literatur beschriebener HPLC-Essay wird zur Bestimmung der kinetischen Daten benutzt.<sup>44</sup> Dabei wird die Cyclisierungsreaktion in abgeschmolzenen Schmelzpunktröhrchen im 1,4-Cyclohexadien-Benzol-Gemisch, das sowohl als Lösungsmittel als auch als Wasserstoffdonor fungiert, bei einer Temperatur von 69 °C durchgeführt.

In der HPLC-Analyse wird die zeitliche Abnahme des Ausgangsmaterials bei einer Retentionszeit von 21.1 min<sup>45</sup> beobachtet. Dies ist der Peak des zweifach TBDMS-geschützten Endiin **31**, dessen Zuordnung auch durch die HPLC-MS-Analytik bestätigt wird. Mit Hilfe einer graphischen Auftragung der Reaktionszeit gegen den Logarithmus der Peakfläche kann bei dieser Reaktion pseudoerster Ordnung die Geschwindigkeitskonstante und die Halbwertszeit des Endiins **31** bestimmt werden (siehe Abb. 34).

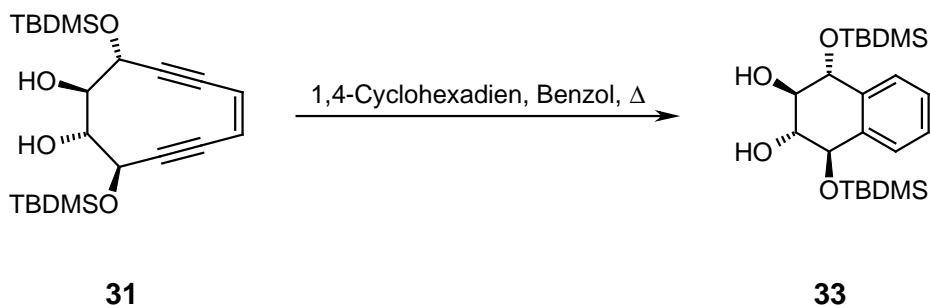


**Abbildung 34:** Graphische Auswertung des HPLC-Essays.

Bei einer Temperatur von 69 °C ergibt sich eine Geschwindigkeitskonstante der Konzentrationsabnahme des Edukts von  $k = 6.42 \cdot 10^{-4} \text{ s}^{-1}$  und somit eine Halbwertszeit von  $t_{1/2} = 18 \text{ min.}$  bei dieser Temperatur.

Im Vergleich zu dem isopropyliden-geschützten Endiin **10**, das bei dieser Temperatur stabil ist, ist das Endiin **31** wesentlich reaktiver. Es kann somit gezeigt werden, daß die Isopropylidenschutzgruppe einfach zu entfernen ist und so die Reaktivität dieser zehngliedrigen, tetrahydroxysubstituierten Endiine durch diese Schutzgruppenstrategie gesteuert und kontrolliert werden kann.

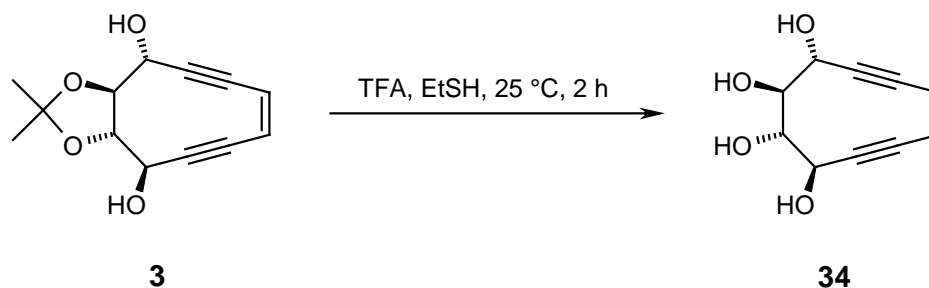
Als nächstes sollen noch Aussagen über die Reaktionsprodukte gemacht werden. Dafür wird das Reaktionsgemisch mit Hilfe der HPLC-MS-Analytik untersucht. Im HPLC-MS-Chromatogramm kann einem Peak ein Molekülion mit einem um zwei Masseneinheiten größeren Molekulargewicht als **31** zugeordnet werden. Dies ist ein Indiz für die Bildung des *Bergman*-Cyclisierungsprodukts **33** (siehe Abb. 35).



**Abbildung 35:** *Bergman*-Cyclisierung von **31**.

Aufgrund der geringen Produktmengen konnte jedoch die Struktur der Verbindung **33** nicht durch weitere spektroskopische oder andere Verfahren bestätigt werden. Ein Vergleich mit ähnlichen Endiinsystemen,<sup>46</sup> die alle das *Bergman*-Cyclisierungsprodukt liefern, legt die Vermutung nahe, daß es sich auch hierbei um das entsprechende *Bergman*-Cyclisierungsprodukt **33** handelt.

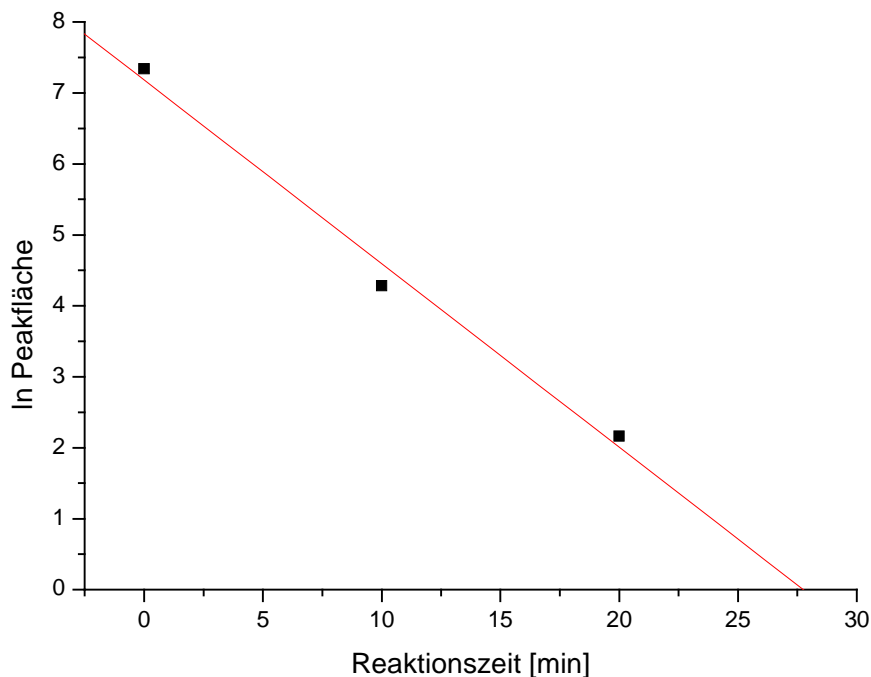
Auch das TBDMS-entschützte Endiin **3** kann mit Trifluoressigsäure in Ethanthiol entschützt werden (siehe Abb. 36).



**Abbildung 36:** Abspaltung der Isopropylidenschutzgruppe im Endiin **3** mit TFA/EtSH.

Verbindung **34** hat vier ungeschützte Hydroxygruppen und sollte daher wasserlöslich sein. Dies ist besonders für Untersuchungen unter physiologischen Bedingungen interessant. Mit Verbindung **34** soll nun die Cyclisierung von Endiinen in Wasser untersucht werden. Daher wird **34** in Wasser gelöst und der oben beschriebene HPLC-Essay<sup>44</sup> wird bei 60 °C durchgeführt.

Im HPLC-Chromatogramm wird die zeitliche Abnahme des Eduktpeaks mit einer Retentionszeit von 5.5 min<sup>47</sup> beobachtet. Durch die graphische Auftragung der Reaktionszeit gegen den Logarithmus der Peakfläche kann bei dieser Reaktion pseudoerster Ordnung die Geschwindigkeitskonstante und die Halbwertszeit der Abnahme der Konzentration von **34** bestimmt werden (siehe Abb. 37).



**Abbildung 37:** Graphische Auswertung des HPLC-Essays.

Bei einer Temperatur von 60 °C ergibt sich eine Geschwindigkeitskonstante der Konzentrationsabnahme des Edukts von  $k = 4.31 \cdot 10^{-3} \text{ s}^{-1}$  und somit eine Halbwertszeit von  $t_{1/2} = 3 \text{ min}$ . Damit ist das TBDMS-entschütztes Endiin **34** wesentlich reaktiver als das TBDMS-geschütztes Endiin **31**. Janda *et al.*<sup>48</sup> haben die Bildung von Chinonen in sauerstoffangereicherten Wasser / DMSO-Gemischen beobachtet. Bei der Reaktion von **34** in Wasser kann jedoch keinerlei Cyclisierungsprodukt gefunden werden, so daß der Schluß nahe liegt, daß es sich hierbei aufgrund der wesentlich geringeren Sauerstoffkonzentration um eine Polymerisationsreaktion handelt.

Die Reaktivität hochfunktionalisierter, zehngliedriger Endiine kann durch die Isopropylidenschutzgruppe kontrolliert und variiert werden. Die Isopropylidenschutzgruppe kann durch konz. Trifluoressigsäure in Ethanthiol als Lösungsmittel entfernt werden. Aufgrund der Flüchtigkeit der Reagenzien ist eine schnelle Aufarbeitung der reaktiven, entschützten Endiine möglich.

Endiine gehören zu einer Klasse von Verbindungen mit cytotoxischen Eigenschaften. Um nun erste Aussagen, über die Cytotoxizität der synthetisierten Endiine machen zu können, soll nun der Einfluß der entschützten Endiine **31** und **33** sowie deren geschützten Vorläufer **2**, **3** und **10** auf das Wachstum von Brustkrebszellen untersucht werden

#### **5.4 Untersuchung des Einflusses der synthetisierten Endiine auf das Wachstum der Brustkrebszelllinie MDA-MB-231**

Für den Zelltest wird die Brustkrebszelllinie MDA-MB-231 verwendet, die von der ATCC (American Type Culture Collection, Rockville, Md., USA) bezogen, genau charakterisiert<sup>49</sup> und in einer Tumorbank vorrätig gehalten wurde. Diese Zelllinie wurde 1974 aus dem Pleuraerguß einer 51-jährigen Frau gewonnen, die an einem rezidivierenden Mammacarcinom litt.<sup>50</sup> Die Patientin wurde ovariectomiert und mit 5-Fluoruracil, Prednison, Cyclophosphamid, Adriamycin und Methotrexat behandelt. Da die Ovariectomie zu keinem positiven Ergebnis führte, schien der Tumor hormonunabhängig zu sein. Später dokumentierten *Kueng et al.*,<sup>51</sup> daß die MDA-MB-231 Tumorzellen tatsächlich Estrogenrezeptor und Progesteronrezeptor negativ sind.

##### **5.4.1 Durchführung des Zelltest**

Die Durchführung der Zelltest folgt einer Versuchsanleitung von *Bernhardt et al.*<sup>49</sup> In diesen Zelltests sollen die Effekte der Testsubstanzen auf das Zellwachstum bei verschiedenen Konzentrationen untersucht werden. Pro Konzentration einer Testsubstanz werden je zwei Reihen (16 Löcher) einer Mikrotiterplatte benutzt. Die Platten werden in fünffacher Ausfertigung präpariert, so daß zu fünf verschiedenen Zeitpunkten das Zellwachstum auf einem Plattensatz individuell gestoppt werden kann. Eine weitere Platte dient zur Bestimmung der initialen Zelldichte zum Zeitpunkt der Substanzzugabe. Zunächst werden die Zellkultur ausgesät. Dazu werden 100 µl einer homogenen Zellsuspension im zugehörigen Medium mit einer 12-Kanalpipette in jedes Loch einer 96-Loch-Mikrotiterplatte gegeben. Die Konzentration der Zellen wird so gewählt, daß im Gesichtsfeld des Umkehrmikroskops bei 320facher Vergrößerung ca. 15 Zellen zu se-

hen sind. Die Inkubation erfolgt im Brutschrank bei 37 °C, 5 % CO<sub>2</sub> und gesättigter Wasserdampfatosphäre.

Zwei Tage nach dem Aussäen der Zellen erfolgt die Substanzzugabe. Die verschiedenen Konzentrationen der zu untersuchenden Testsubstanzen werden durch Verdünnungsreihen der jeweiligen Stammlösungen erhalten. Die so hergestellten Lösungen werden in jeweils 16 Löcher der fünf 96-Loch-Mikrotiterplatten gegeben und mit Zellmedium aufgefüllt. Zwei Reihen jeder Platte dienen als Kontrollen. Danach werden die Mikrotiterplatten zur Inkubation in den Brutschrank zurückgestellt. Auf der Platte zur Bestimmung der initialen Zelldichte wird das Medium abgesaugt, um die dadurch entstehenden Zellverluste zu berücksichtigen. Anschließend werden die Zellen fixiert. Zum Fixieren der Zellen werden nach dem Abschütten des Mediums in jedes Loch der Mikrotiterplatten 100 µl einer frisch hergestellten 1%igen Glutardialdehydlösung in PBS (Phosphate Buffered Saline) gegeben. Nach einer Inkubationszeit von mindestens 20 min bei Raumtemperatur wird die Glutardialdehydlösung abgeschüttet und in jedes Loch 180 µl PBS pipettiert. So vorbereitet kann die Zelldichte durch eine kolorimetrische Messung (Kristallviolett-Assay) bestimmt werden. Die Platten werden bis zur Färbung im Kühlschrank aufbewahrt.

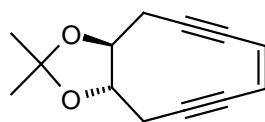
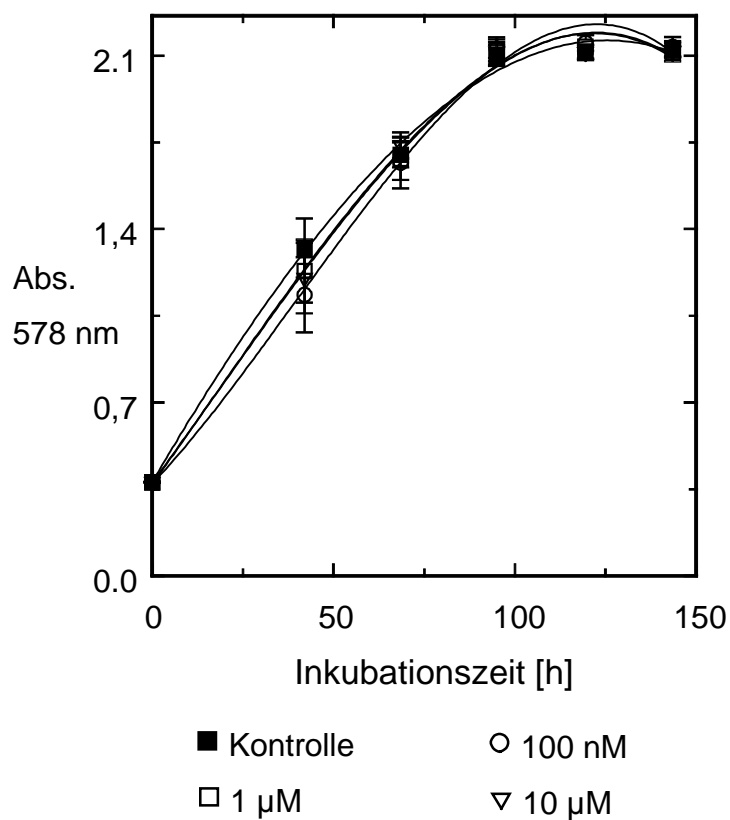
Alle Mikrotiterplatten eines Versuchs werden simultan gefärbt. Dazu wird das PBS jeweils einer fixierten Phase abgeschüttet, anschließend werden 100 µl 0.002 % Kristallviolettlösung in jedes Loch pipettiert. Nach 30 min wird der Farbstoff abgeschüttet, die Platte zweimal mit destillierten Wasser gewaschen und 15 min gewässert. Das Wasser wird abgossen, die Platte erneut gewaschen und dann auf Zellstoff kräftig trockengeklopft.

In die trockenen Platten werden pro Loch 180 µl 70%iges Ethanol pipettiert und alle Platten werden gemeinsam für mindestens 2.5 h auf einen Schüttler gestellt. Der durch die Zellen absorbierte Farbstoff sollte nun möglichst quantitativ in Lösung gegangen sein. Die optische Dichte wird mit Hilfe eines Photometers für Mikrotiterplatten (Biotek EL 309 Autoreader) bei  $\lambda = 578 \text{ nm}$  (Abs. 578 nm) gemessen.

Zur Auswertung wird die mittlere optische Dichte und ihre Standardabweichung berechnet und graphisch aufgetragen. Der Kurvenverlauf der einzelnen Verbindungen kann miteinander verglichen werden.



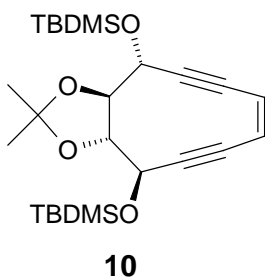
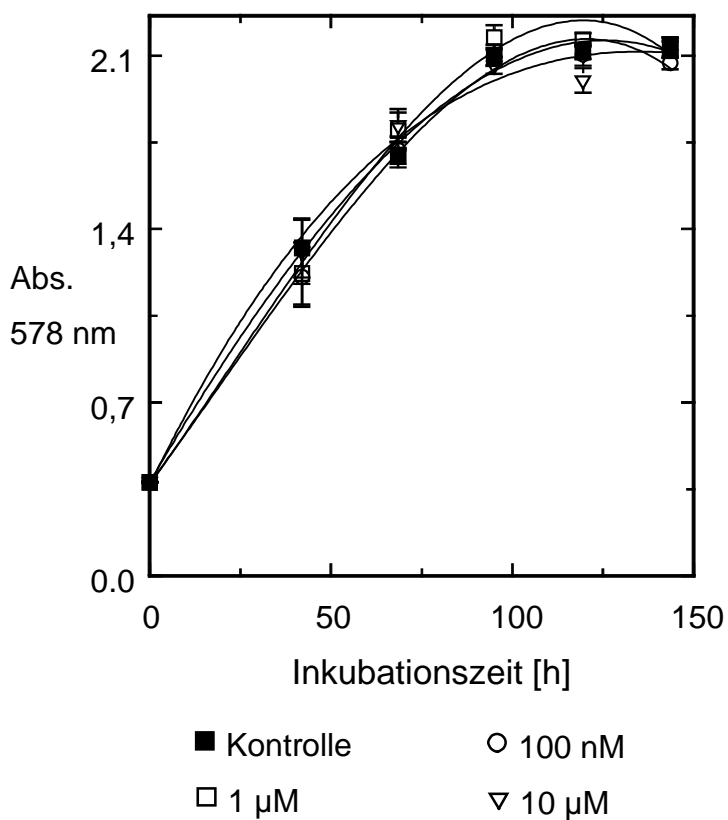
## 5.4.2 Einfluß der Endiine auf das Zellwachstum – Auswertung des Zelltests

**2**

**Abbildung 38:** Ergebnis des Zellwachstum der Brustkrebszelllinie MDA-MB-231 mit Endiin **2**.

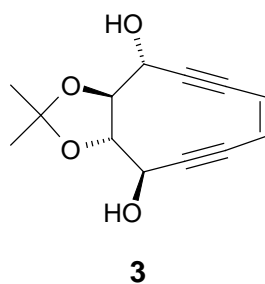
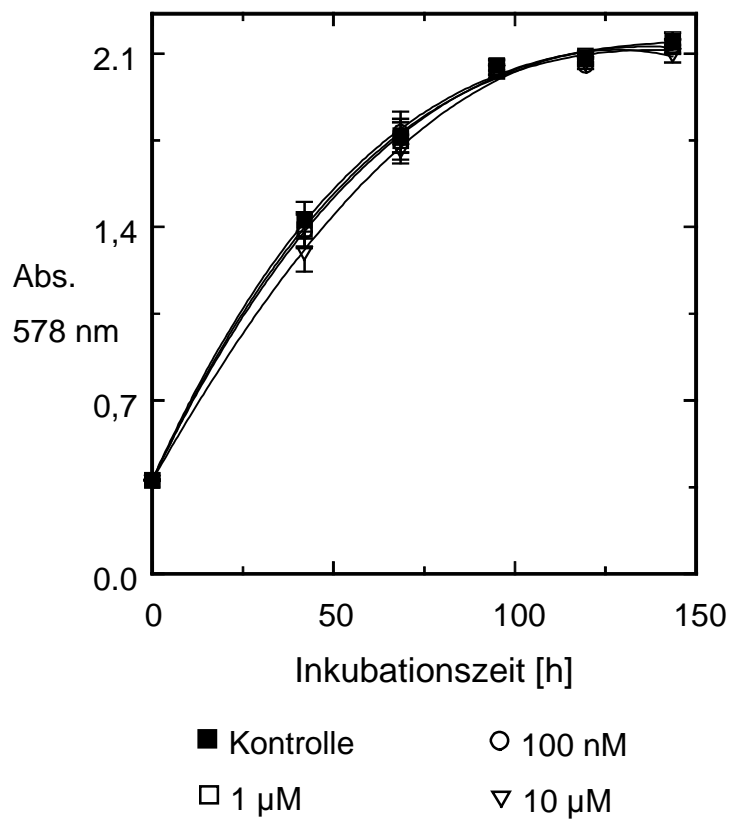
Wie aus dem Diagramm (siehe Abb. 38) zu entnehmen ist, zeigt das Endiin **2** keinen Einfluß auf das Wachstum der Brustkrebszellen. Für jede Konzentration von **2** ist das

Wachstum der Zellen gleich mit dem Kontrollwachstum, bei dem kein Endiin zugesetzt wird.



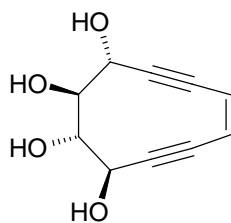
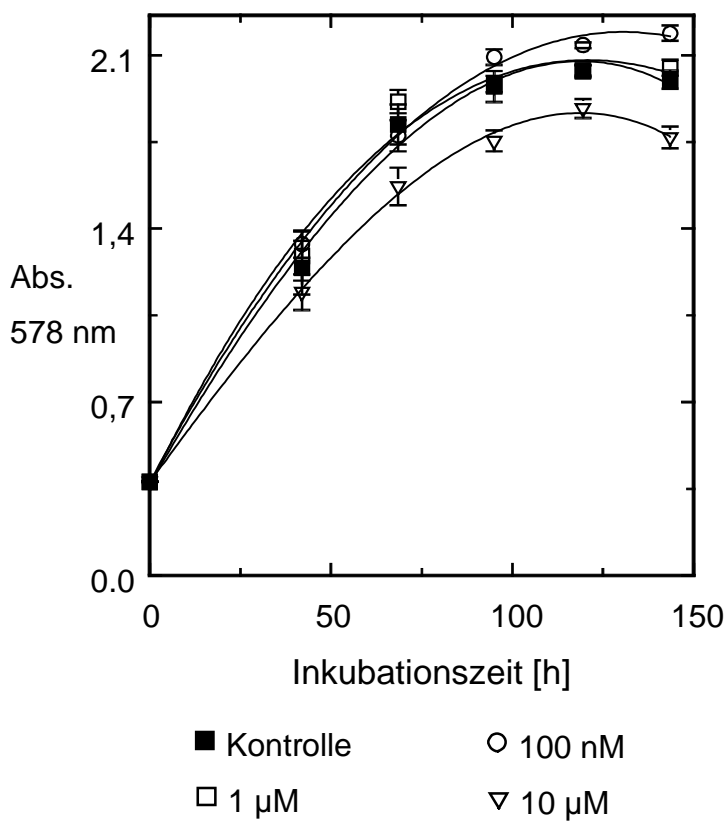
**Abbildung 39:** Zellwachstum der Brustkrebszelllinie MDA-MB-231 bei Zugabe von Endiin **10**.

Auch Endiin **10** zeigt keinen Effekt auf das Zellwachstum. Bei jeder Endiinkonzentration ist das Zellwachstum gleich dem Zellwachstum der Kontrollprobe.



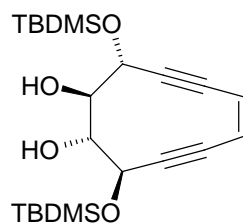
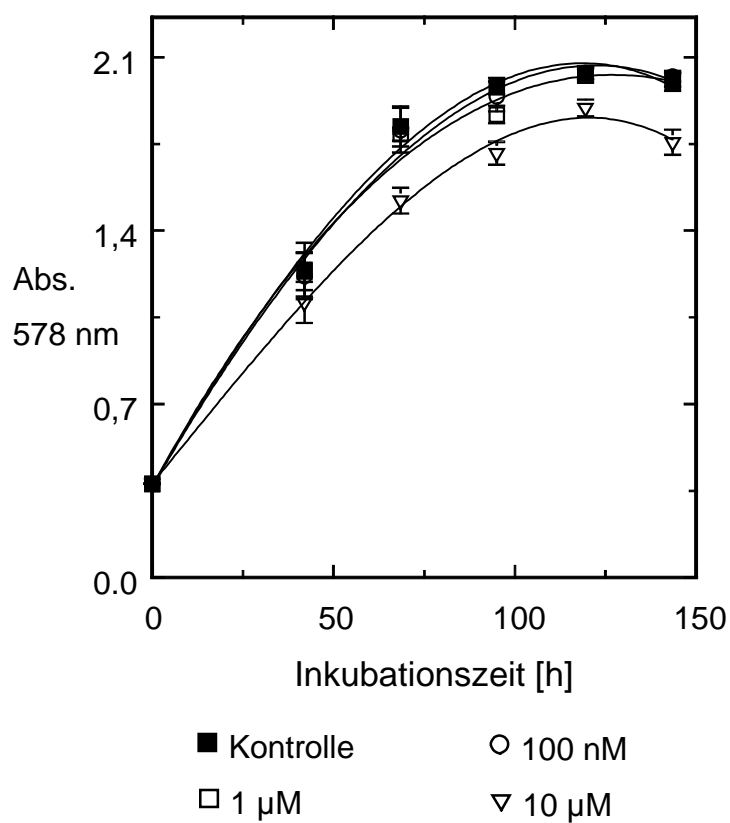
**Abbildung 40:** Einfluß des Endiins **3** auf das Zellwachstum der Brustkrebszelllinie MDA-MB-231.

Das Wachstum der Brustkrebszellen ist unabhängig von der Konzentration des eingesetzten Endiins **3** und gleich dem Wachstum der Kontrollprobe.

**34**

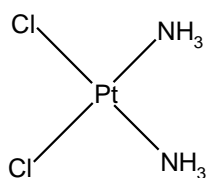
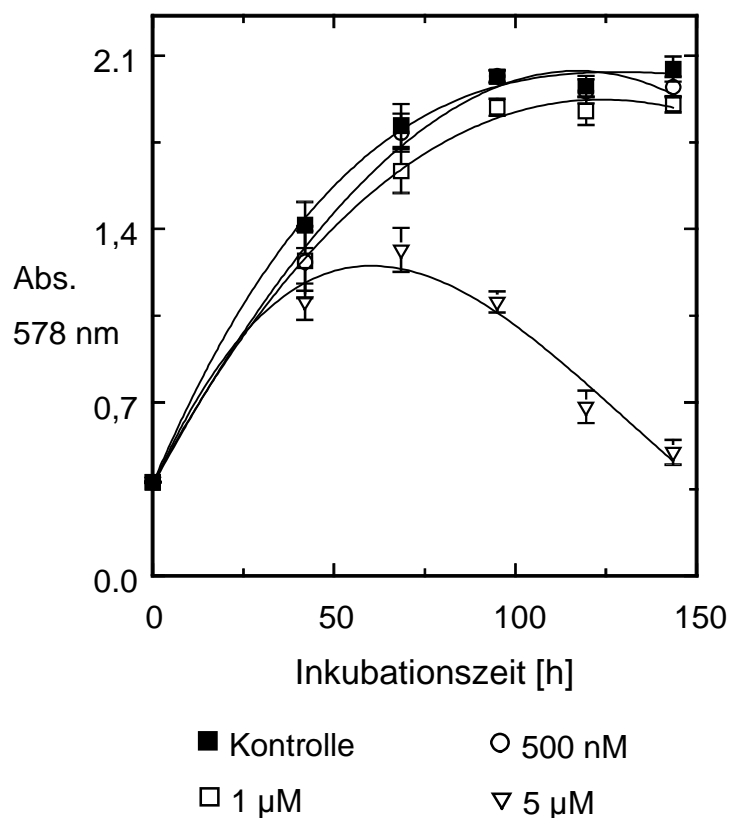
**Abbildung 41:** Veränderung des Zellwachstum der Brustkrebszelllinie MDA-MB-231 bei Zugabe des Endiin **34**.

Das isopropyliden-entschützte und damit reaktive Endiin **33** zeigt ab der größten getesteten Konzentration von 10 μM eine Hemmung des Wachstums der Brustkrebszellen. Die Hemmung ist bei allen fünf Inkubationszeiten vorhanden, jedoch ist diese Hemmung sehr gering.

**31**

**Abbildung 42:** Einfluß des Endiin **31** auf das Zellwachstum der Brustkrebszelllinie MDA-MB-231.

Das Endiin **31** zeigt eine ähnliche Wirkung auf das Wachstum der Brustkrebszellen wie das Endiin **34**. Auch hier setzt die Hemmung erst bei einer Endiinkonzentration von 10 µM ein und ist bei allen fünf Inkubationszeiten vorhanden.

**35**

**Abbildung 43:** Ergebnis des Zellwachstum der Brustkrebszelllinie MDA-MB-231 mit Cisplatin **35** als positive Referenz.

Da Cisplatin **35** eine cytostatisch sehr wirksame Verbindung darstellt,<sup>52</sup> wird diese häufig für Positivtests benutzt. Mit dem Positivtest wird sichergestellt, daß der Zelltest funktioniert hat. Kommt es unter den gewählten Bedingungen zu keiner Hemmung des

Zellwachstums durch das Cisplatin **35**, hat der Zelltest nicht funktioniert. In Abbildung 43 ist der Effekt von Cisplatin **35** auf das Wachstum der Brustkrebszellen dargestellt. Es wird eine geringe Hemmung des Wachstums bei 1  $\mu\text{M}$  und eine starke Hemmung bei 5  $\mu\text{M}$  beobachtet. Der Zelltest hat diesen Falle also funktioniert.

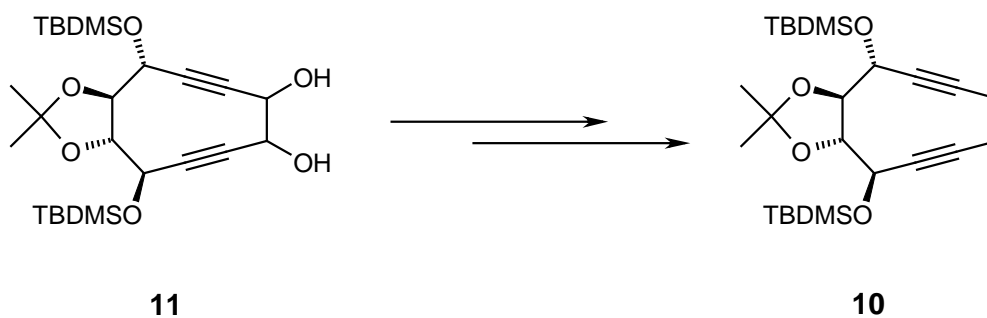
Die isopropyliden-geschützten Endiine **2**, **3** und **10** zeigen keine Effekte auf das Zellwachstum der Brustkrebszellen. Dies wurde auch so erwartet, da diese Endiine nicht in ihrer reaktiven Form vorliegen. Durch das Abspalten der Isopropylidenschutzgruppe wird die Reaktivität dieser Endiine erhöht. Diese Aktivierung findet aber offensichtlich nicht in der Zelle, zum Beispiel durch enzymatische Prozesse, statt.

Die entschützten Endiine **31** und **34** zeigen bei der höchsten Versuchskonzentration von 10  $\mu\text{M}$  eine geringe Hemmung des Zellwachstums. Dabei muß die geringe Halbwertszeit der Endiine berücksichtigt werden. Es kann nicht ausgeschlossen werden, daß die Hemmung des Zellwachstums durch diese Endiine erhöht wird, wenn die Halbwertszeit der Endiine höher ist und diese länger im Zellmedium verbleiben.

Ein weiteres Problem kann die hohe Polarität von **3** und **34** sein, die dazu führt, daß die Endiine schlecht in die Zelle aufgenommen werden, und somit den Wirkungsort nicht erreichen.

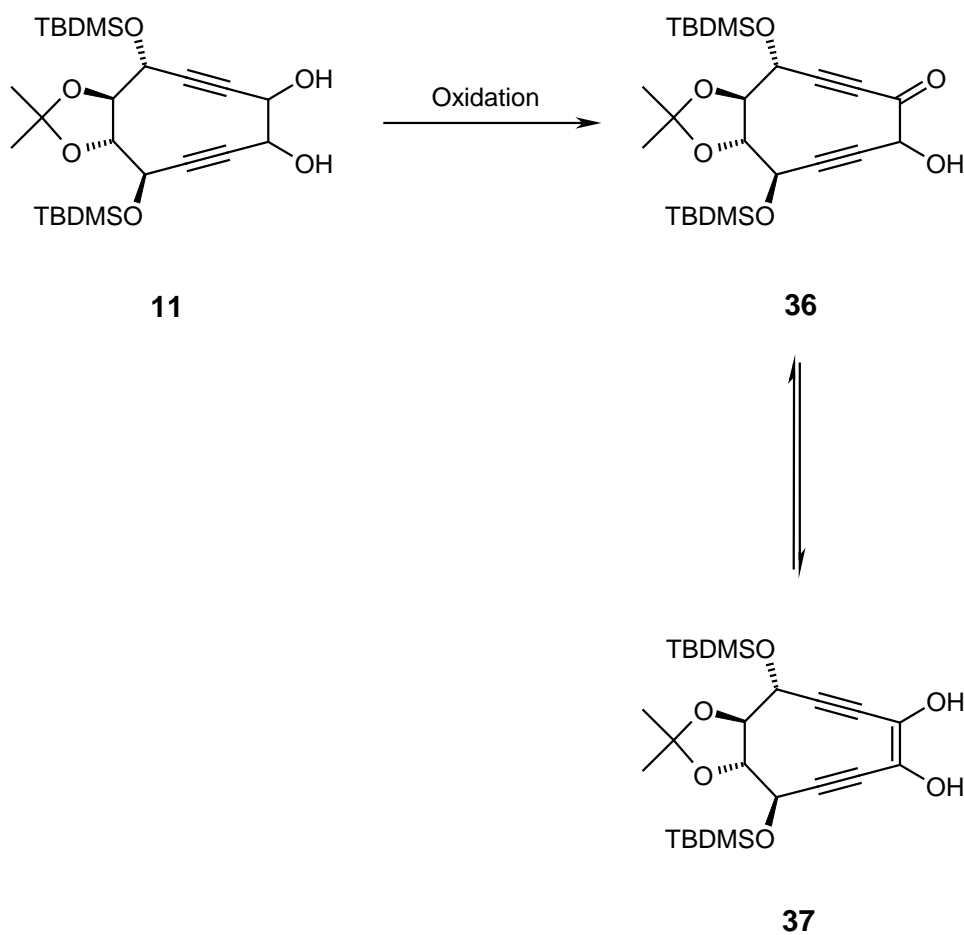
### 5.5 Versuch der Darstellung von funktionalisierten Zehnringendiinen durch Keto-Enol-Tautomerie

Durch eine *Corey-Hopkins*-Variante der *Corey-Winter* Reaktion und anschließender Desoxygenierung des intermediär gebildeten Thiocarbonats mit 1,3-Dimethyl-2-phenyl-[1,3,2]diazaphospholidin kann das cyclische Diol **11** in das Endiin **10** überführt werden (siehe Abb. 23 und 24, Kap. 5.2, und Abb. 44).



**Abbildung 44:** Zusammengefaßte Synthese des Endiins **10** aus gehend von Diol **11**.

Eine weitere Möglichkeit zur Überführung von **11** in ein cyclisches Endiin könnte mit Hilfe der Keto-Enol-Tautomerie möglich sein. Eine allgemeine Reaktionsfolge ist in Abbildung 45 dargestellt.

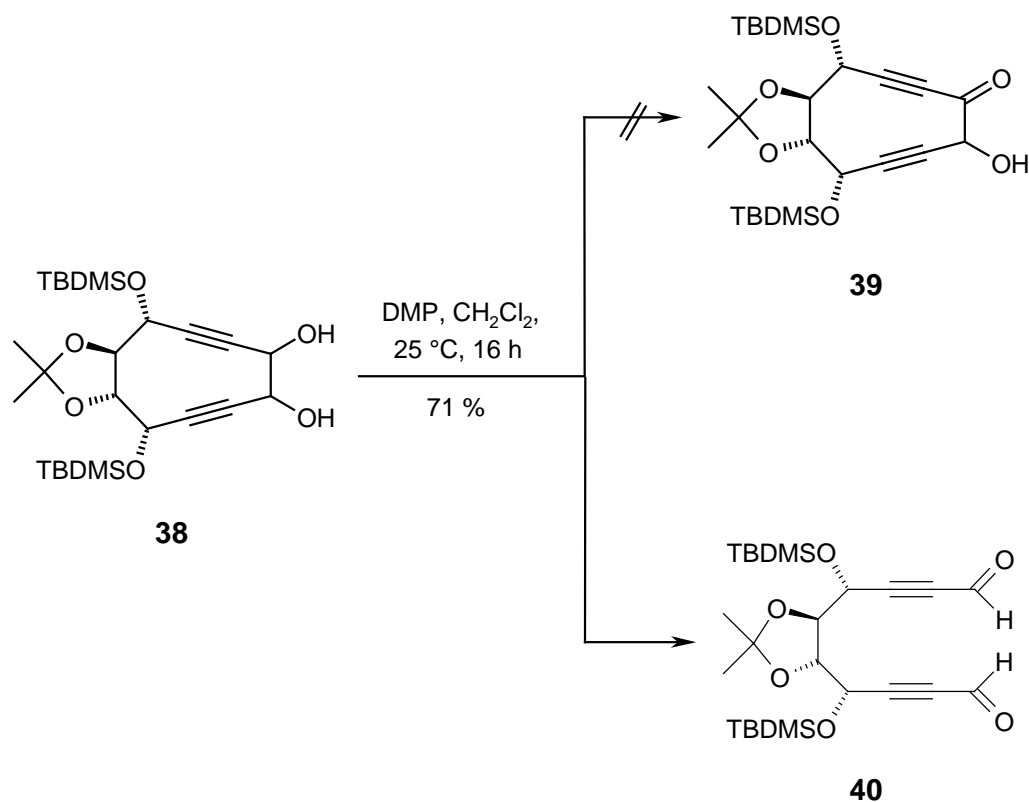


**Abbildung 45:** Darstellung des Endiinsystems durch Keto-Enol-Tautomerie.



Zunächst wird durch partielle Oxidation ein  $\alpha$ -Hydroxyketon **36** erzeugt, welches im Gleichgewicht mit dem Endiol **37** steht. Das Gleichgewicht könnte auf der Seite des Endiols liegen, da es hier zur Ausbildung eines konjugierten Endiindiolsystems kommt. Ein großer Vorteil dieser Reaktionsfolge ist zum einen eine Verringerung der benötigten Synthesestufen zum Aufbau cyclischer Endiine, zum anderen kann ein cyclisches Endiin aufgebaut werden, das an jeder möglichen Position funktionalisiert ist. Für die nachfolgenden Versuche wird das zu **11** isomere Diol **38** verwendet.

Die Oxidation nach *Dess* und *Martin* stellt eine selektive und milde Methode für die Oxidation propargylierter sekundärer Alkohole. Die Umsetzung von **38** mit dem hypervalenten *Dess-Martin*-Reagenz liefert jedoch nicht das gewünschte  $\alpha$ -Hydroxyketon **39**, sondern das acyclische Dialdehyd **40** (siehe Abb. 46).

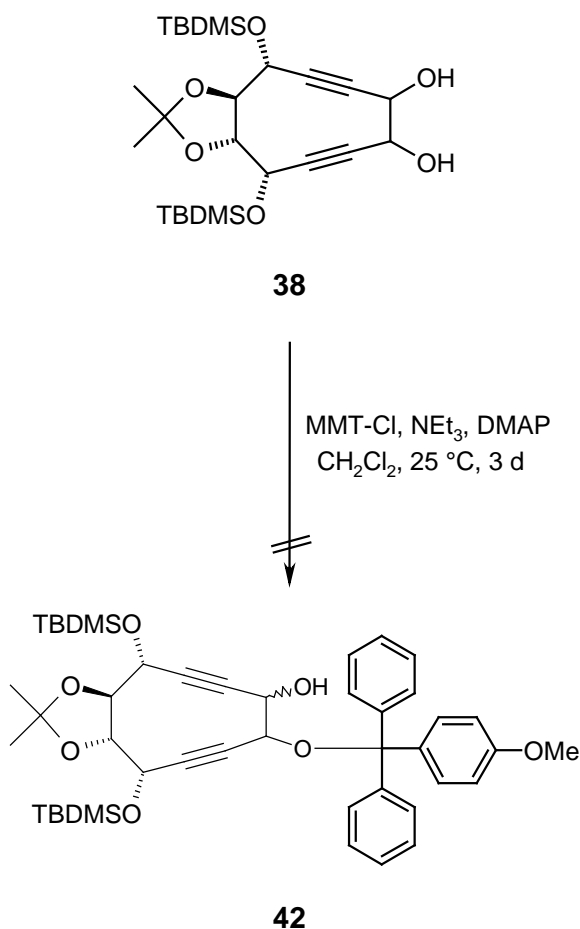


**Abbildung 46:** Versuchte Darstellung von **39** durch Oxidation des Diols **38**.

Hierbei handelt es sich um eine Glykolspaltung des Diols in Verbindung **38**. Die Glykolspaltung von Pinakol in Aceton mit dem *Dess-Martin*-Reagenz ist in der Literatur beschrieben, jedoch findet die Reaktion erst bei 100 °C statt.<sup>53</sup> Dagegen findet die Gly-

kolspaltung von **38** schon bei Raumtemperatur statt. Vermutlich ist die Aufhebung der Ringspannung die Triebkraft dieser Reaktion. Die Bildung des Dialdehyds **40** kann eindeutig auf Grund der charakteristischen Resonanz des Wasserstoffatoms der Aldehydgruppen bei  $\delta = 9.25$  im  $^1\text{H}$  NMR-Spektrum nachgewiesen werden.

Da die direkte Oxidation des Diols **38** nicht zum gewünschten Produkt führte soll nun zunächst eine Hydroxygruppe geschützt werden und anschließend die freie Hydroxygruppe zum Keton oxidiert werden. Damit nur eine der beiden Hydroxygruppen geschützt wird, ist es sinnvoll eine sterisch anspruchsvolle Schutzgruppe zu verwenden. Für die Schützung ähnlicher Verbindung wurde die Monomethoxytrityl-Schutzgruppe (MMT) erfolgreich eingesetzt.<sup>54</sup> Die Umsetzung von **38** mit Monomethoxytritylchlorid (MMT-Cl) führt jedoch auch nach einer Reaktionszeit von mehreren Tagen zu keinem Reaktionsumsatz. Die Kombination einer sterisch anspruchsvollen Schutzgruppe mit einem sterisch anspruchsvollen Molekül ist sicherlich der Grund dafür, daß keine Reaktion stattfindet.



**Abbildung 47:** Versuch der Monosilylierung von **38** mit MMT-Cl.

Da die Verbindung **38** nicht mit dem sterisch anspruchsvollen MMT-Chlorid reagiert, kann daraus geschlossen werden, daß auch mit anderen sperrigen Schutzgruppen ähnliche Resultate erzielt werden, so daß die Synthese der Verbindung **37** nicht über diese Strategie erreichbar ist. Aus diesem Grund und da die direkte Überführung von **38** in hochfunktionalisierte Endiine nicht zum gewünschten Ziel führte, wurde dieses Projekt an dieser Stelle beendet.

## 5.6 Zusammenfassung

In diesem Kapitel wurde eine Synthese hochfunktionalisierter, zehngliedrige Tetrahydroxyendiine vorgestellt, in der eine Pinakolreaktion für den Aufbau des Endiinsystems

den Schlüsselschritt darstellte. Durch eine Isopropylidenschutzgruppe werden diese Endiine so in einer Konformation gehalten, daß sie bei Raumtemperatur stabil sind und nicht in einer *Bergman*-Reaktion zu den entsprechenden Tetrahydronaphthalinen reagieren. Es konnte gezeigt werden, daß durch das Entfernen dieses konformellen Zwanges die Reaktivität der Endiine stark zunimmt und diese bei Temperaturen von 70 °C in weniger als zwei Stunden abreagieren. Eine Produktanalyse durch massenspektrometrische Methoden gab Hinweise auf die Bildung des Tetrahydronaphthalinen als *Bergman*-Cyclisierungsprodukts.

Durch zusätzlich Hydroxygruppen werden die zehngliedrigen Endiine wasserlöslich und Reaktion in Wasser können durchgeführt werden. Es konnte jedoch auf Grund der geringen Reaktionsmengen keine Cyclisierungsprodukte identifiziert werden.

Der Einfluß der Endiine **2**, **3**, **10**, **31** und **34** auf das Wachstum von Brustkrebszellen wurde anhand der MDA-MB-231-Zelllinie untersucht. Es stellte sich heraus, daß die isopropyliden-geschützten Endiine **2**, **3** und **10** das Zellwachstum nicht hemmen und auch nicht in der Zelle durch das Abspalten der Isopropylidenschutzgruppe aktiviert werden. Die entschützten Endiine **31** und **34** zeigten nur geringe Hemmung des Wachstums der Brustkrebszellen.

Eine alternative Synthese zehngliedriger, noch höher funktionalisierter Endiinsysteme durch Tautomerisierung von entsprechenden cyclischen  $\alpha$ -Hydroxyketonen konnte nicht realisiert werden.

## 5.7 Experimenteller Teil

### 5.7.1 Allgemeines

$^1\text{H}$  NMR: Bruker Avance 600 (600 MHz), Bruker Avance 400 (400 MHz), Bruker AM 400 (400 MHz), Bruker Avance 300 (300 MHz), Bruker AC 250 (250 MHz) und Bruker AC 200 (200 MHz): Alle Spektren wurden in deuterierten Lösungsmitteln aufgenommen und entweder auf Tetramethylsilan ( $\delta = 0.00$  ppm) oder den Restprotonenpeak des Lösungsmittels referenziert.<sup>55</sup> Die Signalaufspaltung wird wie folgt abgekürzt: s = Singulett, d = Duplett, t = Triplett, q = Quartett, m = Multiplett. –  $^{13}\text{C}$  NMR: Bruker

Avance 600 (150 MHz), Bruker Avance 400 (100 MHz), Bruker AM 400 (100 MHz), Bruker Avance 300 (75 MHz), Bruker AC 250 (62 MHz) und Bruker AC 200 (50 MHz): Die Spektren wurden auf die C-D-Kopplung der jeweiligen Lösungsmittel referenziert.<sup>55</sup> Die Multiplizität der  $^{13}\text{C}$ -Signale wurde durch die DEPT-Aufnahmetechnik mit einem Pulswinkel von  $135^\circ$  und  $90^\circ$  bestimmt und wie folgt angegeben: (+) für  $\text{CH}_3$  oder  $\text{CH}$ , (-) für  $\text{CH}_2$  und ( $\text{C}_{\text{quart}}$ ) für quartäre C-Atome. – IR: Nicolet DX 320 FT-IR. – MS: Finnigan MAT 8430 (TU Braunschweig) und Finnigan MAT 311 A (Universität Regensburg). Die Ionisation erfolgte mittels Ionenstoßionisation (EI, 70 eV), Elektronensprayionisation (ESI), Feldionisations/Felddesorption (FI/FD) oder Chemischer Ionisation (CI). – UV: Dioden Array Spektrometer HP 8452. – Schmelzpunkte wurden mit einer Apparatur nach Tottoli der Firma Büchi bestimmt und sind nicht korrigiert. – Elementaranalysen: Institut für Pharmazie (TU Braunschweig), Institut für Anorganische und Analytische Chemie (TU Braunschweig) und Zentrale Analytik der NWF IV (Universität Regensburg). Analytische HPLC: LC-System HP 1090M mit DA-Detektor, Chromatographiesäule Phenomenex Luna C 18 ( $3\mu\text{m}$ , 15 mm, 4.6 mm). – HPLC-MS: LC-System Agilent 1100 mit MS-Detektor Finnigan MAT TSQ 7000 (ESI); Chromatographiesäule Phenomenex Luna C 18 ( $3\mu\text{m}$ , 15 mm, 2.0 mm) und Phenomenex Luna C 18 ( $3\mu\text{m}$ , 15 mm, 4.6 mm) – Röntgenstrukturanalysen: Siemens P4 Diffraktometer mit LT-2 Tieftemperaturaufsatz, STOE STADI-4 Diffraktometer (beide TU Braunschweig) und STOE-IPDS Diffraktometer (Universität Regensburg) jeweils mit  $\text{Mo-K}\alpha$ -Strahlung. Die Auswertung erfolgte mit den Programmen SHELXL-93,<sup>56</sup> SIR97<sup>57</sup> und SHELXL-97.<sup>58</sup> – Die verwendeten Lösungsmittel wurden nach den üblichen Labormethoden gereinigt und getrocknet.<sup>59</sup> – Säulenchromatographie (SC): Merck Kieselgel (70-230 mesh). – Dünnschichtchromatographie (DC): Machery-Nagel Polygram SIL G/UV254 (0.25 mm Kieselgel mit Fluoreszenzindikator auf Kunststoffolie, Detektion mit UV-Licht bei 254 nm, durch Entwickeln in einer Iodkammer sowie durch Eintauchen in eines der folgenden Reagenzien<sup>60</sup> und anschließendes Entwickeln mittels Heißluftpistole:

g) Lösung von 8.6 g Vanillin und 2.5 ml konz.  $\text{H}_2\text{SO}_4$  in 200 ml EtOH.

h) Lösung von 20 g Ammoniummolybdat und 0.4 g  $\text{Ce}(\text{SO}_4)_2$  in 400 ml 10 %iger  $\text{H}_2\text{SO}_4$ .

Alle quantenmechanischen Berechnungen zur Bestimmung der Molekülgeometrien werden mit dem Programm Spartan durchgeführt.<sup>61</sup> Nach Voroptimierung durch Kraftfeldrechnungen (MMFF) werden die entsprechenden Energieminima auf semiempirischen Niveau mittels PM3-Rechnungen<sup>62</sup> ermittelt.

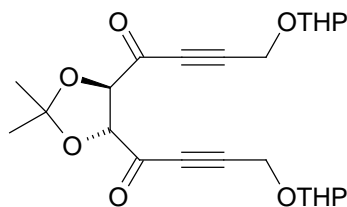
### 5.7.2 Röntgenstrukturanalyse

*4-(tert-Butyldimethylsilanyloxy)-4-{5-[1-(tert-butyldimethylsilanyloxy)-4-hydroxybut-2-ynyl]-2,2-dimethyl-[1,3]dioxolan-4-yl}but-2-in-1-ol* (**23c**): C<sub>25</sub>H<sub>46</sub>O<sub>6</sub>Si<sub>2</sub>, M = 498.80, monoklin, Raumgruppe I2, a = 11.811(3), b = 7.5016(9), c = 34.063(6) pm, α = 90°, β = 94.85(2)°, γ = 90°, V = 3007.2(10) nm<sup>3</sup>, Z = 4, D<sub>x</sub> = 1.102 Mg·m<sup>-3</sup>, λ(Mo-K<sub>α</sub>) = 71.073 pm, μ = 0.150 mm<sup>-1</sup>, F(000) = 1088, T = 173(1) K. Ein farbloser, nadelförmiger Kristall mit den Maßen 0.52 × 0.20 × 0.04 mm wurde verwandt, um auf einem STOE-IPDS Diffraktometer eine Gesamtzahl von 7255 Reflexen (5330 unabhängige Reflexe, R<sub>int</sub> = 0.1049) von 2.39° bis 25.83° zu messen.

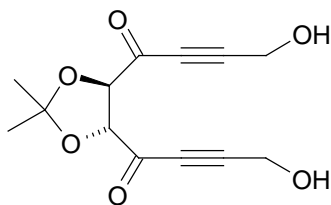
Die Struktur wurde durch direkte Methoden gelöst (SIR97)<sup>57</sup> und der F<sup>2</sup>-Wert anisotrop für alle nicht-Wasserstoff-Atome verfeinert (Programm SHELXL-97).<sup>58</sup> Die Position der an Kohlenstoff gebundenen Wasserstoffatome wurde rechnerisch ermittelt. Der endgültige wR(F<sup>2</sup>)-Wert für alle Reflexe betrug 0.982 für 298 Parameter; R(F) = 0.1050, S = 1.585, max. Δρ = -0.425 e·nm<sup>-3</sup>.

### 5.7.3 Darstellung der Verbindungen

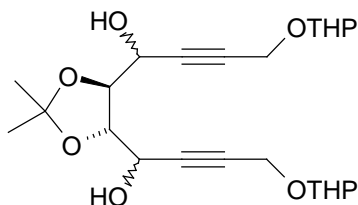
2,3-*O*-Isopropyliden-*L*-weinsäure **8**,<sup>17</sup> 2,2-Dimethyl-[1,3]-dioxolan-4,5-dicarbonsäure-bis(methoxymethylamid) **7**,<sup>18</sup> Vanadiumtris(tetrahydrofuran)trichlorid<sup>63</sup> und Magnesiumbromid-Etherat<sup>64</sup> sind nach literaturbekannten Verfahren hergestellt worden.



*1-{2,2-Dimethyl-5-[4-(tetrahydropyran-2-yloxy)-but-2-inoyl]-[1,3]dioxolan-4-yl}-4-(tetrahydropyran-2-yloxy)but-2-in-1-on (7)*: Eine Mischung aus 3.22 g (23.0 mmol) 2-Prop-2-inyloxytetrahydropyran und EtMgBr, hergestellt aus 0.61 g (25.0 mmol) Mg-Spänen und 2.51 g (23.0 mmol) Bromethan in 10 ml trockenem THF, wird eine Stunde refluxiert. Diese Reaktionsmischung wird nach dem Abkühlen auf Raumtemperatur tropfenweise zu einer Lösung von 1.00 g (3.62 mmol) 2,2-Dimethyl-[1,3]-dioxolan-4,5-dicarbonsäure-bis-(methoxymethylamid) **8** gelöst in 40 ml THF gegeben und 4 h unter Refluxieren gerührt. Die Reaktionsmischung wird in 100 ml KH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub>-Lösung gegossen und dreimal mit EtOAc extrahiert. Die vereinigten, organischen Phasen werden mit NaCl-Lösung zweimal gewaschen und mit Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet und das Lösungsmittel unter verminderten Druck am Rotationsverdampfer entfernt. SC (PE:EtOAc = 3:1) über Kieselgel ergeben 1.15 g (2.64 mmol, 73 %) 1-{2,2-Dimethyl-5-[4-(tetrahydropyran-2-yloxy)-but-2-inoyl]-[1,3]dioxolan-4-yl}-4-(tetrahydropyran-2-yloxy)but-2-in-1-on **7** (*R*<sub>f</sub> = 0.32) als gelbes Öl. – IR (Film):  $\tilde{\nu}$  = 2944 cm<sup>-1</sup>, 2872, 2216, 1688, 1386, 1345, 1241, 1122, 1033, 968, 941, 902, 871, 816. – UV (CH<sub>3</sub>CN):  $\lambda_{\text{max}}$  (lg  $\epsilon$ ) = 224 nm (4.114). – <sup>1</sup>H NMR (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 1.40 – 1.88 ppm (m, 18 H), 3.50 – 3.61 (m, 2 H), 3.76 – 3.90 (s, 2 H), 4.48 (m, 4 H), 4.84 (m, 4 H). – <sup>13</sup>C NMR (60 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 18.77 ppm (-), 25.22 (-), 26.80 (+), 30.01 (-), 53.76 (-), 62.03 (-), 82.53 (C<sub>quart</sub>), 82.68 (+), 94.56 (C<sub>quart</sub>), 97.15 (+), 114.61 (C<sub>quart</sub>), 183.84 (C<sub>quart</sub>). – MS (CI), *m/z* (%): 85 (12) [DHP], 102 (70), 118 (100), 368 (7) [M+NH<sub>4</sub>-DHP<sup>+</sup>], 453 (40) [M+NH<sub>4</sub><sup>+</sup>]. – C<sub>23</sub>H<sub>30</sub>O<sub>8</sub> (434.49): ber. C 63.58, H 6.96; gef. C 63.18, H 7.00.



*4-Hydroxy-1-[5-(4-hydroxybut-2-inoyl)-2,2-dimethyl-[1,3]-dioxolan-4-yl]-but-2-in-1-on* (**17**): 105 mg (0.242 mmol) 1-{2,2-Dimethyl-5-[4-(tetrahydropyran-2-yloxy)-but-2-inoyl]-[1,3]-dioxolan-4-yl}-4-(tetrahydropyran-2-yloxy)but-2-in-1-on **7** werden in 8 ml trockenem Methanol gelöst und mit 20 mg (0.09 mmol) Camphersulfonsäure versetzt. Die Reaktionsmischung wird 15 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Das Lösungsmittel wird im Vakuum entfernt. SC (PE:EtOAc = 1:2) über Kieselgel ergibt 11 mg (0.04 mmol, 17 %) 4-Hydroxy-1-[5-(4-hydroxybut-2-inoyl)-2,2-dimethyl-[1,3]-dioxolan-4-yl]-but-2-in-1-on **17** ( $R_f = 0.41$ ) als braunes Öl erhalten. – IR (KBr):  $\tilde{\nu} = 3407\text{ cm}^{-1}$ , 2942, 2215, 1682, 1381, 864. – UV (CH<sub>3</sub>CN):  $\lambda_{\text{max}}$  (lg  $\epsilon$ ) = 222 nm (3.591). – <sup>1</sup>H NMR (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 1.51 ppm (s, 6 H, CH<sub>3</sub>), 2.80 (s, 2 H, OH), 4.50 (s, 4 H, CH<sub>2</sub>OH), 4.92 (s, 2 H, CH). – <sup>13</sup>C NMR (60 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 26.91 ppm (+), 50.75 (-), 81.98 (C<sub>quart</sub>), 82.88 (+), 96.58 (C<sub>quart</sub>), 115.26 (C<sub>quart</sub>), 183.74 (C<sub>quart</sub>). – MS (CI),  $m/z$  (%): 102.1 (13), 118.1 (13), 132.2 (14), 144.1 (16), 200.2 (11), 267.3 (10), 284.3 (100) [M+NH<sub>4</sub><sup>+</sup>].

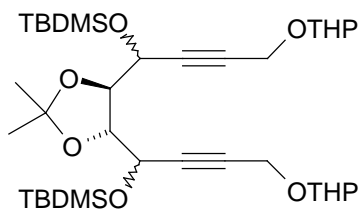


*1-[5-[1-Hydroxy-4-(tetrahydropyran-2-yloxy)but-2-ynyl]-2,2-dimethyl-[1,3]dioxolan-4-yl]-4-(tetrahydropyran-2-yloxy)but-2-in-1-ol* (**21**): Bei –78 °C werden zu einer Lösung von 5.40 g (12.4 mmol) Verbindung **7** in 130 ml THF tropfenweise über 1 h 50.0 ml (50.0 mmol, 1 M Lösung in THF) DIBAL-H gegeben. Die Reaktionsmischung wird 24 h gerührt und anschließend mit 26 ml Methanol versetzt. Das Lösungsmittel wird im Vakuum entfernt und der Rückstand wird in 340 ml gesättigter K/Na-Tartrat-Lösung



und 310 ml EtOAc aufgenommen und 30 min gerührt. Die Phasen werden getrennt und die wäßrige Phase wird mit EtOAc extrahiert. Die vereinigten, organischen Phasen werden mit gesättigter NaCl-Lösung gewaschen und mit Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet. Das Lösungsmittel wird im Vakuum entfernt und SC (PE:EtOAc = 1:1) des Rückstandes über Kieselgel ergeben 4.31 g (9.84 mmol, 79 %) des Diastereomerengemisches **21** ( $R_f$  = 0.45) als gelbes Öl. – IR (Film):  $\tilde{\nu}$  = 3415 cm<sup>-1</sup>, 2942, 2871, 1738, 1455, 1373, 1243, 1119, 1025, 903, 872, 815. – <sup>1</sup>H NMR (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 1.34 – 1.92 ppm (m, 18 H, (CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>C, -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-), 3.04 (s, 2 H, OH), 3.45 – 3.61 (m, 2 H, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O), 3.71 – 3.91 (m, 2 H, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O), 4.10 – 4.43 (m, 6 H), 4.53 – 5.07 (m, 4 H). – MS (CI), m/z (%): 85 (100) [DHP<sup>+</sup>], 102 (49), 118 (85), 288 (10) [M+ NH<sub>4</sub>-2DHP<sup>+</sup>], 372 (10) [M+ NH<sub>4</sub>-DHP<sup>+</sup>], 456 (17) [M+NH<sub>4</sub><sup>+</sup>]. – C<sub>23</sub>H<sub>34</sub>O<sub>8</sub> (438.52): ber. C 63.00, H 7.81; gef. C 62.68, H 7.65.

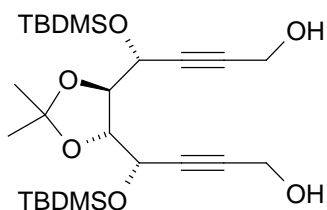
<sup>13</sup>C nicht auswertbar



*4,5-Bis-[1-(tert-butyl dimethylsilanyloxy)-4-(tetrahydropyran-2-yloxy)but-2-ynyl]-2,2-dimethyl-[1,3]dioxolan (22)*: 745 mg (1.70 mmol) des Diols **21** werden in 20 ml CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> gelöst und mit 748 mg (11.0 mmol) Imidazol und 640 mg (4.25 mmol) *tert*-Butylchlordinethylsilan versetzt. Die Reaktionsmischung wird 16 h bei Raumtemperatur gerührt und anschließend mit NaHCO<sub>3</sub>-Lösung und NaCl-Lösung gewaschen und mit Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet. Das Lösungsmittel wird am Rotationsverdampfer entfernt. Der Rückstand wird durch SC (PE:EtOAc = 4:1) über Kieselgel gereinigt. Es werden 980 mg (1.47 mmol, 87 %) des Diastereomerengemisches **22** ( $R_f$  = 0.52) als farbloses Öl erhalten. – IR (Film):  $\tilde{\nu}$  = 2931 cm<sup>-1</sup>, 2857, 1742, 1464, 1370, 1253, 1217, 1121, 1078, 1027, 945, 903, 838, 779, 669. – <sup>1</sup>H NMR (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 0.06 – 0.19 ppm (m, 12 H, Si-CH<sub>3</sub>), 0.80 – 0.98 (m, 18 H, (CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>C-Si), 1.36 – 1.96 (m, 18 H,

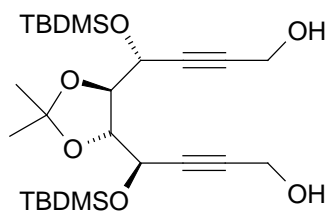
(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>C, -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-), 3.43-3.56 (m, 2 H, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O), 3.75 – 3.89 (m, 2 H, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O), 4.00 – 4.09 (m, 1 H), 4.14 – 4.22 (m, 1 H), 4.24 – 4.32 (m, 4 H), 4.58 – 4.69 (m, 2 H), 4.75 – 4.85 (m, 2 H). – MS (CI), *m/z* (%): 85 (36) [DHP<sup>+</sup>], 118 (19), 499 (11), 516 (9) [M+ NH<sub>4</sub>-2DHP<sup>+</sup>], 600 (3) [M+ NH<sub>4</sub>-DHP<sup>+</sup>], 685 (100) [M+NH<sub>4</sub><sup>+</sup>]. – C<sub>35</sub>H<sub>62</sub>O<sub>8</sub>Si<sub>2</sub> (667.04): ber. C 63.02, H 9.37; gef. C 62.74, H 9.56.

<sup>13</sup>C nicht auswertbar

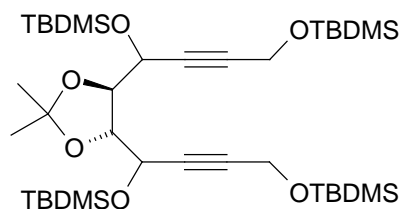


*4-(tert-Butyldimethylsilyloxy)-4-{5-[1-(tert-butyldimethylsilyloxy)-4-hydroxybut-2-ynyl]-2,2-dimethyl-[1,3]dioxolan-4-yl}but-2-in-1-ol* (**23a** / **23c**): - **Methode A**: Eine Lösung von 5.50 g (8.26 mmol) des Diastereomerengemisches **22** in 150 ml trockenem Methanol wird mit 4.20 g (16.5 mmol) Iod versetzt und 90 min. bei Raumtemperatur gerührt. Die Reaktion wird mit 1 N wässriger Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>5</sub>•5H<sub>2</sub>O Lösung versetzt. Die Mischung wird dreimal mit EtOAc extrahiert und die vereinigten, organischen Phasen werden zweimal mit Wasser gewaschen und mit Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet. Das Lösungsmittel wird am Rotationsverdampfer entfernt und SC (PE:EtOAc = 1:1) des Rückstandes über Kieselgel ergeben 0.52 g (1.03 mmol, 12 %) **23a** (*R<sub>f</sub>* = 0.63) als gelbes Öl und 0.87 g (1.75 mmol, 21 %) **23c** (*R<sub>f</sub>* = 0.41) als farblosen, wachsartigen Feststoff. - **Methode B**: Eine Mischung aus 1.80 g (2.70 mmol) **22** und MgBr<sub>2</sub>•Et<sub>2</sub>O, *in situ* hergestellt aus 0.58 g (24.0 mmol) Mg-Spänen und 1.80 ml (3.93 g, 21.0 mmol) 1,2-Dibromethan in 30 ml trockenem Diethylether, wird 24 h bei Raumtemperatur gerührt. Die organische Phase wird dreimal mit Wasser gewaschen und mit Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet. Das Lösungsmittel wird unter verminderten Druck am Rotationsverdampfer entfernt und SC (EtOAc:CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>:PE = 1:2:2) über Kieselgel ergeben 0.52 g (1.04 mmol, 39 %) **23a** (*R<sub>f</sub>* = 0.39) als gelbes Öl und 0.47 g (0.94 mmol, 35 %) **23c** (*R<sub>f</sub>* = 0.24) als farblosen, wachsartigen Feststoff. – **23a**: IR (Film):  $\tilde{\nu}$  = 3406 cm<sup>-1</sup>, 2931, 2896, 2858, 1742, 1253,

1135, 1072, 1026, 977, 940, 838, 779, 670. –  $^1\text{H}$  NMR (250 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 0.13 ppm (s, 3 H, Si- $\text{CH}_3$ ), 0.14 (s, 3 H, Si- $\text{CH}_3$ ), 0.16 (s, 3 H, Si- $\text{CH}_3$ ), 0.17 (s, 3 H, Si- $\text{CH}_3$ ), 0.92 (s, 18 H,  $(\text{CH}_3)_3\text{C-Si}$ ), 1.45 (s, 6 H,  $(\text{CH}_3)_2\text{C}$ ), 1.91 (s, 2 H,  $\text{CH}_2\text{-OH}$ ), 4.09 (dd,  $^3J$  = 7.34 Hz, 3.14 Hz, 1 H, CO-CH), 4.18 (dd,  $^3J$  = 7.34 Hz, 4.00 Hz, 1 H, CO-CH), 4.29 (d,  $^3J$  = 1.71 Hz, 2 H,  $\text{CH}_2$ ), 4.31 (d,  $^3J$  = 1.71 Hz, 2 H,  $\text{CH}_2$ ), 4.60 (dt,  $^3J$  = 4.05 Hz,  $^5J$  = 1.68 Hz, 1 H, SiO-CH), 4.64 ( $^3J$  = 7.34 Hz,  $^5J$  = 1.68 Hz, 1 H, SiO-CH). –  $^{13}\text{C}$  NMR (60 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = -5.04 ppm (+), -4.81 (+), -4.55 (+), -4.43 (+), 18.29 ( $\text{C}_{\text{quart}}$ ), 18.37 ( $\text{C}_{\text{quart}}$ ), 25.82 (+), 25.90 (+), 27.30(+), 27.60 (+), 51.12 (-), 51.18 (-), 63.61 (+), 64.21 (+), 79.93 (+), 80.50 (+), 84.07 ( $\text{C}_{\text{quart}}$ ), 84.18 ( $\text{C}_{\text{quart}}$ ), 84.35 ( $\text{C}_{\text{quart}}$ ), 84.49 ( $\text{C}_{\text{quart}}$ ), 110.56 ( $\text{C}_{\text{quart}}$ ). – MS (CI),  $m/z$  (%): 516.3 (100)  $[\text{M}+\text{NH}_4^+]$ . – HRMS  $\text{C}_{25}\text{H}_{47}\text{O}_6\text{Si}_2$ : ber. 499.2911; gef. 499.2915  $\pm 0.5$  ppm.

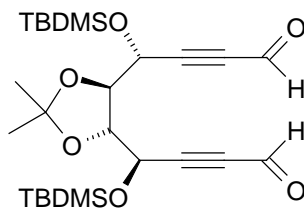


**23c:** Smp.: 116-118 °C – IR (Film):  $\tilde{\nu}$  = 3400  $\text{cm}^{-1}$ , 2956, 2956, 2896, 2886, 2859, 2361, 2342, 1472, 1381, 1254, 1131, 1131, 1075, 1023, 838, 784. –  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 0.12 ppm (s, 6 H, Si- $\text{CH}_3$ ), 0.16 (s, 6 H, Si- $\text{CH}_3$ ), 0.91 (s, 18 H,  $(\text{CH}_3)_3\text{C-Si}$ ), 1.46 (s, 6 H,  $(\text{CH}_3)_2\text{C}$ ), 2.35 (s, 2 H, -OH), 4.21 (dd, 2 H,  $^3J$  = 2.36 Hz, 1.29 Hz, CO-CH), 4.31 (d, 4 H,  $^2J$  = 1.74 Hz,  $\text{CH}_2$ ), 4.58 – 4.60 (m, 2 H, SiO-CH). –  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = -4.90 ppm (+), -4.42 (+), 18.23 ( $\text{C}_{\text{quart}}$ ), 25.82 (+), 27.61 (+), 51.03 (-), 64.09 (+), 80.17 (+), 84.27 ( $\text{C}_{\text{quart}}$ ), 84.37 ( $\text{C}_{\text{quart}}$ ), 111.03 ( $\text{C}_{\text{quart}}$ ). – MS (CI),  $m/z$  (%): 499 (4)  $[\text{M}+\text{H}^+]$ , 516 (100)  $[\text{M}+\text{NH}_4^+]$ . –  $\text{C}_{25}\text{H}_{46}\text{O}_6\text{Si}_2$  (498.81): ber. C 60.20, H 9.30; gef. C 60.19, H 9.47

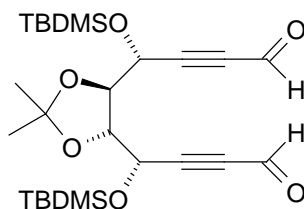


*4,5-Bis-[1,4-bis-(tert-butyldimethylsilanyloxy)but-2-ynyl]-2,2-dimethyl-[1,3]dioxolan*

(**25**): 1.22 g (3.17 mmol) des Triols **24** werden in 15 ml CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> gelöst und mit 1.94 g (28.5 mmol) Imidazol und 1.72 g (11.4 mmol) *tert*-Butylchlordimethylsilan versetzt. Die Reaktionsmischung wird 16 h bei Raumtemperatur gerührt und anschließend mit NaHCO<sub>3</sub>-Lösung und NaCl-Lösung gewaschen und mit Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet. Das Lösungsmittel wird am Rotationsverdampfer entfernt und SC (PE:EtOAc = 5:1) des Rückstandes über Kieselgel ergeben 2.10 g (2.89 mmol, 93 %) 4,5-Bis-[1,4-bis-(*tert*-butyldimethylsilanyloxy)but-2-ynyl]-2,2-dimethyl-[1,3]dioxolan **25** (*R*<sub>f</sub> = 0.62) als gelbes Öl. – IR (Film):  $\tilde{\nu}$  = 2930 cm<sup>-1</sup>, 2896, 2859, 1473, 1370, 1254, 1135, 1093, 837, 779. – <sup>1</sup>H NMR (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = -0.02-0.21 ppm (m, 24 H, Si-CH<sub>3</sub>), 0.79-0.99 (m, 36 H, (CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>C-Si), 1.41-1.45 (m, 6 H, (CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>C), 4.01-4.22 (m, 2 H), 4.29-4.37 (m, 4 H), 4.56-4.68 (m, 2 H). – <sup>13</sup>C NMR (60 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = -5.3 ppm (+), -5.2 (+), -5.1 (+), -4.9 (+), -4.8 (+), -4.6 (+), -4.5 (+), -4.4 (+), -4.3 (+), -3.6 (+), -2.9 (+), 18.2 (C<sub>quart</sub>), 18.3 (C<sub>quart</sub>), 18.4 (C<sub>quart</sub>), 25.6 (+), 25.7 (+), 25.8 (+), 25.9 (+), 26.0 (+), 27.3 (+), 27.5 (+), 27.6 (+), 27.7 (+), 51.7 (-), 51.8 (-), 63.5 (+), 64.0 (+), 64.2 (+), 64.5 (+), 80.0 (+), 80.1 (+), 80.3 (+), 80.4 (+), 82.8 (C<sub>quart</sub>), 82.9 (C<sub>quart</sub>), 83.4 (C<sub>quart</sub>), 83.5 (C<sub>quart</sub>), 84.3 (C<sub>quart</sub>), 84.4 (C<sub>quart</sub>), 84.6 (C<sub>quart</sub>), 84.7 (C<sub>quart</sub>), 110.2 (C<sub>quart</sub>), 110.3 (C<sub>quart</sub>), 110.7 (C<sub>quart</sub>). – MS (CI), *m/z* (%): 745 (100) [M+NH<sup>+</sup>]. – C<sub>37</sub>H<sub>74</sub>O<sub>6</sub>Si<sub>2</sub> (727.33): ber. C 61.10, H 10.35; gef. C 59.16, H 10.18

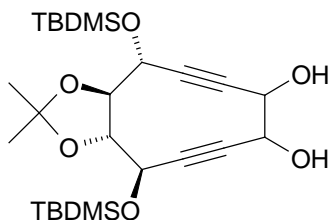


4-(*tert*-Butyldimethylsilyloxy)-4-{5-[1-(*tert*-butyldimethylsilyloxy)-4-oxobut-2-ynyl]-2,2-dimethyl-[1,3]dioxolan-4-yl}but-2-inal (**12**): Zu einer Lösung von 0.50 g (1.00 mmol) Diol **23c** in 20 ml trockenem CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> werden bei Raumtemperatur 1.28 g (3.01 mmol) *Dess-Martin*-Periodinan zugegeben. Die Suspension wird 17 h bei dieser Temperatur gerührt. Die unlöslichen Bestandteile werden durch Filtration abgetrennt und das Filtrat wird mit Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>5</sub> (100 ml einer 0.4 M Lösung) gewaschen und über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet. Das Lösungsmittel wird am Rotationsverdampfer entfernt und der Rückstand durch Säulenchromatographie (PE:EtOAc = 1:1) über Kieselgel gereinigt. Es werden 0.43 g (0.86 mmol, 86 %) von **12** (*R*<sub>f</sub> = 0.87) als ein leicht gelbliches Öl erhalten. – IR (Film):  $\tilde{\nu}$  = 3054 cm<sup>-1</sup>, 2987, 2360, 2411, 1671, 1422, 896, 740. – UV (CH<sub>3</sub>CN):  $\lambda_{\text{max}}$  (lg  $\epsilon$ ) = 218 nm (3.867). – <sup>1</sup>H NMR (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 0.15 ppm (s, 6 H, Si-CH<sub>3</sub>), 0.20 (s, 6 H, Si-CH<sub>3</sub>), 0.93 (s, 18 H, (CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>C-Si), 1.48 (s, 6 H, (CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>C), 4.28 (dd, 2 H, <sup>3</sup>*J* = 2.04 Hz, 1.23 Hz, CO-CH), 4.76 – 4.80 (m, 2 H, SiO-CH), 9.26 (s, 2 H, -CHO). – <sup>13</sup>C NMR (60 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = -4.91 ppm (+), -4.52 (+), 18.21 (C<sub>quart</sub>), 25.74 (+), 27.35 (+), 64.00 (+) 79.23 (+), 84.84 (C<sub>quart</sub>), 93.93 (C<sub>quart</sub>), 111.76 (C<sub>quart</sub>), 176.12 (+). – MS (CI), *m/z* (%): 115 (33), 117 (26), 133 (49), 173 (11), 197 (18), 205 (11), 269 (12), 297 (11), 305 (10), 437 (14), 495 (100) [M+H<sup>+</sup>], 296 (37). – C<sub>25</sub>H<sub>42</sub>O<sub>6</sub>Si<sub>2</sub> (494.78): ber. C 60.69, H 8.56; gef. C 59.61, H 8.54.



Der Dialdehyd **12a** wird nach derselben Reaktionsvorschrift hergestellt. Durch Säulenchromatographie (PE:EtOAc = 3:1) über Kieselgel werden 0.36 g (0.73 mmol, 88 %) erhalten.

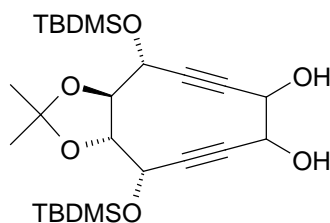
des symmetrische Dialdehyd **12a** ( $R_f = 0.84$ ) als ein gelbliches Öl erhalten. – IR (Film):  $\tilde{\nu} = 3323 \text{ cm}^{-1}$ , 2932, 2887, 2860, 2205, 1673, 1473, 1383, 1332, 1255, 1113, 1079, 1006, 940, 893, 781, 739. – UV ( $\text{CH}_3\text{CN}$ ):  $\lambda_{\text{max}}$  ( $\lg \epsilon$ ) = 222 nm (3.884). –  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 0.16$  ppm (s, 6 H, Si- $\text{CH}_3$ ), 0.18 (s, 3 H, Si- $\text{CH}_3$ ), 0.19 (s, 3 H, Si- $\text{CH}_3$ ), 0.93 (s, 18 H,  $(\text{CH}_3)_3\text{C-Si}$ ), 1.45 (s, 3 H,  $(\text{CH}_3)_2\text{C}$ ), 1.46 (s, 3 H,  $(\text{CH}_3)_2\text{C}$ ), 4.12 (dd, 1 H,  $^3J = 7.40 \text{ Hz}$ , 3.21 Hz, CO-CH), 4.24 (dd, 1 H,  $^3J = 7.38 \text{ Hz}$ , 4.36 Hz, COCH), 4.73 (d, 1 H,  $^3J = 4.29 \text{ Hz}$ , SiO-CH), 4.77 (d, 1 H,  $^3J = 3.18 \text{ Hz}$ , SiO-CH), 9.25 (m, 2 H, -CHO). –  $^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = -5.17$  ppm (+), -4.90 (+), -4.69 (+), -- 4.61 (+), 18.21 ( $\text{C}_{\text{quart}}$ ), 18.26 ( $\text{C}_{\text{quart}}$ ), 25.66 (+), 25.73 (+), 27.07 (+), 27.45 (+), 63.48 (+), 64.41(+), 79.32 (+), 79.72 (+), 84.67 ( $\text{C}_{\text{quart}}$ ), 84.80 ( $\text{C}_{\text{quart}}$ ), 93.47 ( $\text{C}_{\text{quart}}$ ), 93.77 ( $\text{C}_{\text{quart}}$ ), 111.32 ( $\text{C}_{\text{quart}}$ ), 176.00 (+), 176.13(+). – MS (CI),  $m/z$  (%): 495 (6)  $[\text{M}+\text{H}^+]$ , 512 (100)  $[\text{M}+\text{NH}_4^+]$ . – HRMS  $\text{C}_{25}\text{H}_{43}\text{O}_6\text{Si}_2$ : ber. 495.2598; gef. 495.2598  $\pm 1.1$  ppm.



*2,9-Bis-(tert-butyldimethylsilanyloxy)-12,12-dimethyl-5,6-dihydroxy-11,13-*

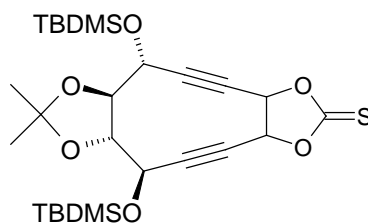
*dioxobicyclo-[8.3.0]trideca-3,7-diin (11)*: Zu einer Lösung von  $\text{VCl}_3 \cdot \text{THF}$  in 12 ml trockenem  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  werden 160 mg (2.46 mmol) Zink-Pulver gegeben und 30 min bei Raumtemperatur gerührt. Danach wird die Reaktionsmischung mit 12 ml  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  und 1.4 ml DMF verdünnt. 236 mg (0.48 mmol) Dialdehyd **12**, gelöst in 16 ml  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , werden mit Hilfe einer Spritzenpumpe über 120 min langsam zur Reaktionsmischung getropft. Nach beendeter Zugabe wird noch 4 h bei Raumtemperatur gerührt und anschließend wird die Reaktionsmischung in 30 ml Wasser gegossen. Die organische Phase wird abgetrennt und mit 40 %-iger Na/K-Tartrat-Lösung und NaCl-Lösung gewaschen. Das Lösungsmittel wird am Rotationsverdampfer entfernt und Säulenchromatographie (PE:EtOAc = 1:1) über Kieselgel ergeben 124 mg (0.25 mmol, 52 %) von Verbindung **11** ( $R_f = 0.91$ ) als farblosen Feststoff. – IR (Film):  $\tilde{\nu} = 3380 \text{ cm}^{-1}$ , 2931, 2896,

2858, 2251, 1739, 1473, 1372, 1255, 1109, 839, 780. -  $^1\text{H}$  NMR (250 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = -0.04 - 0.26$  ppm (m, 12 H, Si- $\text{CH}_3$ ), 0.76 – 1.03 (m, 18 H,  $(\text{CH}_3)_3\text{C-Si}$ ), 1.39 (m, 6 H,  $(\text{CH}_3)_2\text{C}$ ), 4.02 – 4.17 (m, 4 H), 4.21 – 4.39 (m, 4 H), 4.41 – 4.64 (m, 2 H). – MS (EI/FD),  $m/z$  (%): 439 (100)  $[\text{M}+(\text{CH}_3)_2\text{CO}^+]$ , 497 (68)  $[\text{M}+\text{H}^+]$ .



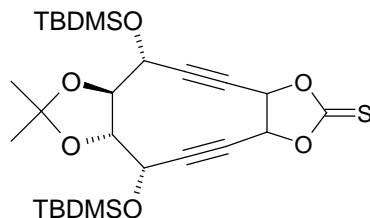
Verbindung **11a** wurde analog der Reaktionsvorschrift für Verbindung **11** hergestellt. Durch Säulenchromatographie (PE:EtOAc = 2:1) über Kieselgel werden 247 mg (0.50 mmol, 82 %) von Verbindung **11a** als Diastereomergemisch ( $R_f = 0.51, 0.62$  und 0.74) als ein gelbliches Öl erhalten. – IR (Film):  $\tilde{\nu} = 3415\text{ cm}^{-1}$ , 2930, 2896, 2858, 1742, 1473, 1379, 1326, 1256, 1118, 962, 837, 780. -  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = -0.02 - 0.28$  ppm (m, 12 H, Si- $\text{CH}_3$ ), 0.77 – 1.02 (m, 18 H,  $(\text{CH}_3)_3\text{C-Si}$ ), 1.31 – 1.48 (m, 6 H,  $(\text{CH}_3)_2\text{C}$ ), 4.14 – 4.68 (m, 6 H). – MS (EI/FD),  $m/z$  (%): 439 (100)  $[\text{M}-(\text{CH}_3)_2\text{CO}^+]$ , 497 (13)  $[\text{M}+\text{H}^+]$ .

$^{13}\text{C}$  nicht auswertbar



2,9-Bis-(*tert*-butyldimethylsilanyloxy)-12,12-dimethyl-5,6-(thiocarbonyldioxy)-11,13-dioxo-bicyclo-[8.3.0]trideca-3,7-diin (**25**): 73 mg (147.2  $\mu\text{mol}$ ) des Diastereomergemisches der Diole **12** werden in 20 ml trockenem THF gelöst und mit 79 mg

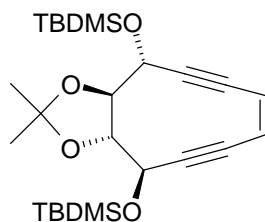
(422.0  $\mu\text{mol}$ ) *N,N*-Thiocarbonyldiimidazol versetzt. Die Reaktionsmischung wird für 6 h refluxiert. Das Lösungsmittel wird im Vakuum entfernt. Säulenchromatographie des Rückstandes (PE:EtOAc, 5:1) über Kieselgel ergeben 56 mg (103.9  $\mu\text{mol}$ , 71 %) von Verbindung **25** ( $R_f = 0.61$ ) als gelbes Öl. – IR (Film):  $\tilde{\nu} = 2956\text{ cm}^{-1}$ , 2858, 2240, 1825, 1727, 1472, 1347, 1168, 983, 844, 781, 670. – UV ( $\text{CH}_3\text{CN}$ ):  $\lambda_{\text{max}}$  ( $\lg \epsilon$ ) = 237 nm (4.031). –  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 0.13$  ppm (s, 6 H, Si- $\text{CH}_3$ ), 0.14 (s, 3 H, Si $\text{CH}_3$ ), 0.15 (s, 3 H, Si- $\text{CH}_3$ ), 0.91 (s, 9 H,  $(\text{CH}_3)_3\text{C-Si}$ ), 0.92 (s, 9 H,  $(\text{CH}_3)_3\text{C-Si}$ ), 1.39 (s, 3 H,  $(\text{CH}_3)_2\text{C}$ ), 1.40 (s, 3 H,  $(\text{CH}_3)_2\text{C}$ ), 3.99 (dd, 1 H,  $^3J = 9.00\text{ Hz}$ ,  $5.35\text{ Hz}$ , COCH), 4.12 (dd, 1 H,  $^3J = 8.92\text{ Hz}$ ,  $5.37\text{ Hz}$ , CO-CH), 4.32 (dd, 1 H,  $^3J = 8.97\text{ Hz}$ ,  $^5J = 2.06\text{ Hz}$ , SiO-CH), 4.37 (d, 1 H,  $^3J = 9.00\text{ Hz}$ , SiO-CH), 5.56 (dd, 1 H,  $^3J = 8.06\text{ Hz}$ ,  $^5J = 2.14\text{ Hz}$ , CO-CH-CC), 5.58 (d, 1 H,  $^3J = 8.08\text{ Hz}$ , CO-CH-CC). –  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = -4.85$  ppm (+), -4.79 (+), -4.74 (+), 18.34 ( $\text{C}_{\text{quart}}$ ), 25.69 (+), 27.62 (+), 66.60 (+), 66.68 (+), 74.64 (+), 74.82 (+), 82.37 (+), 82.59 (+), 93.33 ( $\text{C}_{\text{quart}}$ ), 94.27 ( $\text{C}_{\text{quart}}$ ), 110.92 ( $\text{C}_{\text{quart}}$ ), 188.68 ( $\text{C}_{\text{quart}}$ ). – MS (CI),  $m/z$  (%): 556 (100) [ $\text{M}+\text{NH}_4^+$ ].



Verbindung **25a** wird analog der Reaktionsvorschrift für Verbindung **25** hergestellt. Durch Säulenchromatographie (PE:EtOAc = 5:1) über Kieselgel werden 120 mg (0.22 mmol, 47 %) von Verbindung **25a** als Diastereomerengemisch ( $R_f = 0.40$  und 0.83) als ein gelbliches Öl erhalten. Das Diastereomer mit  $R_f = 0.40$  konnte aus dem Diastereomerengemisch abgetrennt werden und wird als ein gelblicher Feststoff erhalten. – Smp.: 167 °C – IR (Film):  $\tilde{\nu} = 2931\text{ cm}^{-1}$ , 2887, 2858, 2360, 1819, 1732, 1604, 1540, 1473, 1346, 1266, 1211, 1163, 1125, 1077, 1051, 968, 837, 677. – UV ( $\text{CH}_3\text{CN}$ ):  $\lambda_{\text{max}}$  ( $\lg \epsilon$ ) = 237 nm (4.106). –  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 0.13$  ppm (s, 3 H, Si $\text{CH}_3$ ), 0.15 (s, 3 H, Si- $\text{CH}_3$ ), 0.16 (s, 3 H, Si- $\text{CH}_3$ ), 0.17 (s, 3 H, Si- $\text{CH}_3$ ), 0.93 (s, 9 H,  $(\text{CH}_3)_3\text{C-Si}$ ), 0.94 (s, 9 H,  $(\text{CH}_3)_3\text{C-Si}$ ), 1.36 (s, 3 H,  $(\text{CH}_3)_2\text{C}$ ), 1.43 (s, 3 H,  $(\text{CH}_3)_2\text{C}$ ),



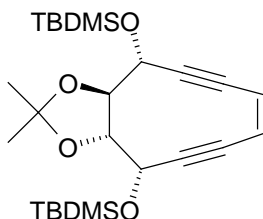
4.03 (dd, 1 H,  $^3J = 5.69$  Hz,  $^3J = 1.65$  Hz, CO-CH), 4.40 (dd, 1 H,  $^3J = 9.02$  Hz,  $^5J = 2.47$  Hz, SiO-CH), 4.55 (dd, 1 H,  $^3J = 9.02$  Hz,  $^3J = 5.69$  Hz, CO-CH), 4.66 (dd, 1 H,  $^5J = 2.61$  Hz,  $^3J = 1.65$  Hz, SiO-CH), 5.49 (dd, 1 H,  $^3J = 7.96$  Hz,  $^5J = 2.61$  Hz, CO-CH-CC), 5.56 (dd, 1 H,  $^3J = 7.96$  Hz,  $^5J = 2.47$  Hz, CO-CH-CC). –  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = -4.88$  ppm (+),  $-4.77$  (+),  $-4.72$  (+),  $-4.65$  (+), 18.31 ( $\text{C}_{\text{quart}}$ ), 18.43 ( $\text{C}_{\text{quart}}$ ), 25.76 (+), 25.83 (+), 27.36 (+), 27.80 (+), 62.75 (+), 67.12 (+), 74.59 (+), 75.03 (+), 77.43 ( $\text{C}_{\text{quart}}$ ), 78.60 ( $\text{C}_{\text{quart}}$ ), 79.85 (+), 82.27 (+), 93.31 ( $\text{C}_{\text{quart}}$ ), 94.04 ( $\text{C}_{\text{quart}}$ ), 110.77 ( $\text{C}_{\text{quart}}$ ), 188.79 ( $\text{C}_{\text{quart}}$ ). – MS (CI),  $m/z$  (%): 216 (100), 391 (24), 480 (48), 498 (22), 556 (78)  $[\text{M} + \text{NH}_4^+]$ .



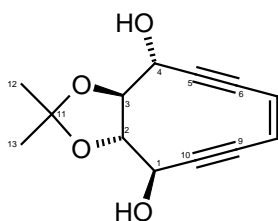
*2,9-Bis-(tert-butyldimethylsilanyloxy)-12,12-dimethyl-11,13-dioxo-bicyclo-*

*[8.3.0]trideca-5-en-3,7-diin (10)*: Zu einer Lösung von 40 mg (74.2  $\mu\text{mol}$ ) **25** in 4 ml trockenem 1,4 Dioxan werden 96  $\mu\text{l}$  (101 mg, 519.4  $\mu\text{mol}$ ) 2-Phenyl-1,3-dimethyl-1,3,2-diazaphospholidin gegeben. Die Reaktionsmischung wird 4 h bei 40 °C gerührt. Das Lösungsmittel wird im Vakuum entfernt und der Rückstand durch Säulenchromatographie (PE:EtOAc = 5:1) über Kieselgel gereinigt. Es werden 14 mg (30.3  $\mu\text{mol}$ , 41 %) von **10** ( $R_f = 0.95$ ) als ein farbloses Öl erhalten. – IR (Film):  $\tilde{\nu} = 2928$   $\text{cm}^{-1}$ , 2856, 1824, 1731, 1463, 1378, 1332, 1259, 1109, 1018, 840, 780, 752. – UV ( $\text{CH}_3\text{CN}$ ):  $\lambda_{\text{max}}$  ( $\lg \epsilon$ ) = 271 nm (4.021). –  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 0.14$  ppm (s, 6 H,  $\text{SiCH}_3$ ), 0.15 (s, 6 H,  $\text{Si-CH}_3$ ), 0.91-0.99 (m, 18 H,  $(\text{CH}_3)_3\text{C-Si}$ ), 1.42 (s, 6 H,  $(\text{CH}_3)_2\text{C}$ ), 4.10 – 4.15 (m, 2 H, CO-CH, AA'BB'-System), 4.41 – 4.46 (m, 2 H, SiO-CH, AA'BB'-System), 5.94 (s, 2 H, CH-Doppelbindung). –  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 4.75$  ppm (+),  $-4.71$  (+), 18.41 ( $\text{C}_{\text{quart}}$ ), 25.79 (+), 27.97 (+), 67.24 (+), 84.54 (+), 86.75 ( $\text{C}_{\text{quart}}$ ), 100.27 ( $\text{C}_{\text{quart}}$ ), 110.51 ( $\text{C}_{\text{quart}}$ ), 123.42 (+). – MS (EI, 70 eV),  $m/z$  (%): 73

(100), 75 (24)  $[\text{Me}_2\text{SiOH}^+]$ , 347 (88)  $[\text{M}^+ - \text{Me}_2\text{SiC}_4\text{H}_9]$ , 348 (25), 462 (8)  $[\text{M}^+]$ . – HRMS  $\text{C}_{25}\text{H}_{42}\text{O}_4\text{Si}_2$ : ber. 462.2621; gef. 462.2621  $\pm 1.5$  ppm.



Verbindung **27** wird analog der Reaktionsvorschrift für Verbindung **10** hergestellt. Durch Säulenchromatographie (PE: $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  = 3:1) über Kieselgel werden 39 mg (84.27  $\mu\text{mol}$ , 45 %) von Verbindung **27** ( $R_f$  = 0.29) als ein farbloser Feststoff erhalten. - Smp.: 105-106  $^\circ\text{C}$  – IR (KBr):  $\tilde{\nu}$  = 2930  $\text{cm}^{-1}$ , 2886, 2858, 2361, 1473, 1381, 1333, 1253, 1211, 1158, 1076, 1023, 958, 891, 838, 779, 745. – UV ( $\text{CH}_3\text{CN}$ ):  $\lambda_{\text{max}}$  (lg  $\epsilon$ ) = 217 nm (3.629), 266 (4.173). -  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 0.13 ppm (s, 3 H, Si- $\text{CH}_3$ ), 0.15 (s, 3 H, Si- $\text{CH}_3$ ), 0.16 (s, 3 H, Si- $\text{CH}_3$ ), 0.17 (s, 3 H, Si- $\text{CH}_3$ ), 0.93 (s, 9 H,  $(\text{CH}_3)_3\text{C-Si}$ ), 0.95 (s, 9 H,  $(\text{CH}_3)_3\text{C-Si}$ ), 1.38 (s, 3 H,  $(\text{CH}_3)_2\text{C}$ ), 1.45 (s, 3 H,  $(\text{CH}_3)_2\text{C}$ ), 4.30 (dd, 1 H,  $^3J$  = 5.04 Hz,  $^3J$  = 1.65 Hz, CO-CH), 4.50 (ddd, 1 H,  $^3J$  = 8.95 Hz, 0.93 Hz, 0.72 Hz, SiO-CH), 4.57 (dd, 1 H,  $^3J$  = 8.95 Hz,  $^3J$  = 5.04 Hz, CO-CH), 4.80 (dd, 1 H,  $^5J$  = 1.92 Hz,  $^3J$  = 1.64 Hz, SiO-CH), 5.89 (ddd, 1 H,  $^3J$  = 9.55 Hz,  $^5J$  = 1.94 Hz, 0.72 Hz C=C-H), 5.98 (dd, 1 H,  $^3J$  = 9.55 Hz, 0.93 Hz, C=CH). –  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = -4.83 ppm (+), -4.69 (+), -4.66 (+), -4.58 (+), 18.33 ( $\text{C}_{\text{quart}}$ ), 18.45 ( $\text{C}_{\text{quart}}$ ), 25.86 (+), 25.90 (+), 27.57 (+), 28.20 (+), 64.43 (+), 67.94 (+), 81.25 (+), 83.43 (+), 85.80 ( $\text{C}_{\text{quart}}$ ), 86.34 ( $\text{C}_{\text{quart}}$ ), 99.997 ( $\text{C}_{\text{quart}}$ ), 100.63 ( $\text{C}_{\text{quart}}$ ), 110.08 ( $\text{C}_{\text{quart}}$ ), 123.31 (+), 124.62 (+). – MS (EI, 70 eV),  $m/z$  (%): 73 (100), 347 (59)  $[\text{M}^+ - \text{Si}(\text{CH}_3)_2t\text{-Bu}]$ , 405 (22)  $[\text{M}^+ - \text{C}_4\text{H}_9]$ , 462 (10)  $[\text{M}^+]$ . – HRMS  $\text{C}_{25}\text{H}_{42}\text{O}_4\text{Si}_2$ : ber. 462.2621; gef. 462.2618  $\pm 1.2$  ppm.



*2,3-O-Isopropylidencyclodek-7-en-5,9-diin-1,2,3,4-tetraol (3)*: Zu einer Lösung von 110 mg (238  $\mu\text{mol}$ ) **10** in 20 ml THF werden 1.10 ml (1.10 mmol, 1 M Lösung in THF) TBAF gegeben. Die Reaktionsmischung wird 90 min bei 0 °C gerührt. Anschließend wird die Reaktionsmischung mit Diethylether verdünnt und dreimal mit gesättigter NaCl-Lösung extrahiert und mit  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  getrocknet. Das Lösungsmittel wird im Vakuum entfernt und der Rückstand durch Säulenchromatographie (PE:EtOAc = 1:1) über Kieselgel gereinigt. Es werden 16 mg (68.4  $\mu\text{mol}$ , 29 %) von **3** ( $R_f$  = 0.32) als ein farblores Öl erhalten. – IR (Film):  $\tilde{\nu}$  = 3996  $\text{cm}^{-1}$ , 3429, 3428, 2884, 1807, 1730, 1639, 1467, 1354, 1280, 1114, 947, 843. – UV ( $\text{CH}_3\text{CN}$ ):  $\lambda_{\text{max}}$  (lg  $\epsilon$ ) = 269 nm (3.926).  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{CN}$ ):  $\delta$  = 1.41 ppm (s, 6 H, C12/C13), 3.67 (dd, 2 H,  $^3J$  = 4.6 Hz, OH), 4.00 – 4.05 (m, 2 H, C2/C3, AA'BB'-System), 4.44 – 4.50 (m, 2 H, C1/C4, AA'BB'-System), 6.05 (s, 2 H, C7/C8). –  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{CD}_3\text{CN}$ ):  $\delta$  = 27.97 ppm (C12, C13), 66.69 (C1, C4), 85.24 (C2, C3), 87.63 (C6, C9), 100.52 (C5, C10), 111.73 (C11), 124.58 (C7, C8). – MS (CI),  $m/z$  (%): 234 (28) [ $\text{M}^+ - \text{H}_2\text{O}$ ], 252 (100) [ $\text{M} + \text{NH}_4^+$ ]. – HRMS  $\text{C}_{13}\text{H}_{15}\text{O}_4$ : ber. 235.0970; gef. 235.0969  $\pm$  1.5 ppm.

*Allgemeine Arbeitsvorschrift für die Abspaltung der Isopropylidenschutzgruppe*: 15  $\mu\text{mol}$  des zu entschützenden Endiins werden in 1 ml EtSH gelöst und mit 1 ml konzentrierter TFA versetzt. Die Reaktionsmischung wird eine Stunde bei Raumtemperatur gerührt. Das Lösungsmittel und das TFA wird unter Eiskühlung in Vakuum entfernt. Die Reaktionsmischung wird ohne weitere Aufarbeitung in der Thermolyse eingesetzt.

## 5.8 Spektrenanhang

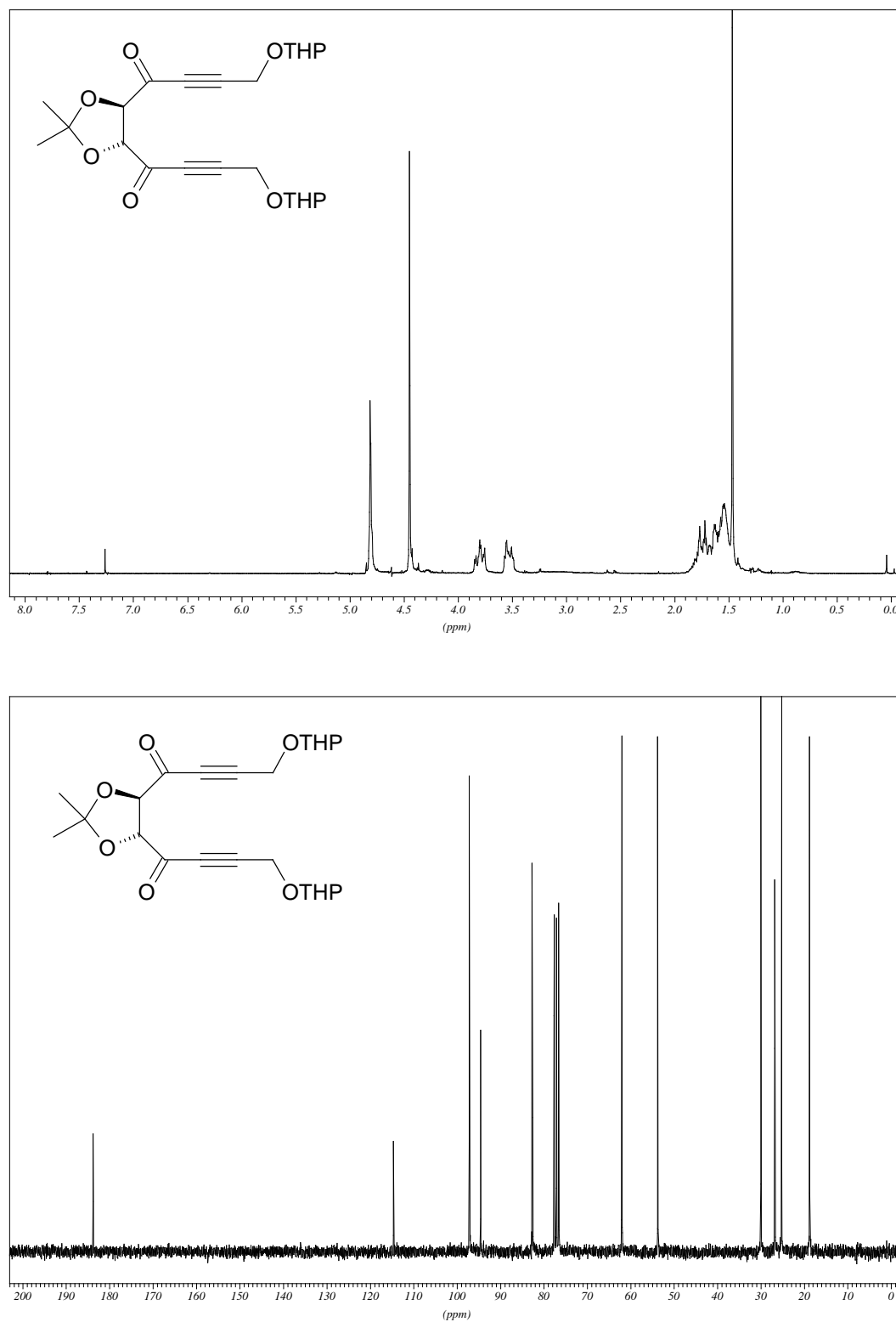


Abbildung 48:  $^1\text{H}$  und  $^{13}\text{C}$  NMR-Spektren von Verbindung 7.

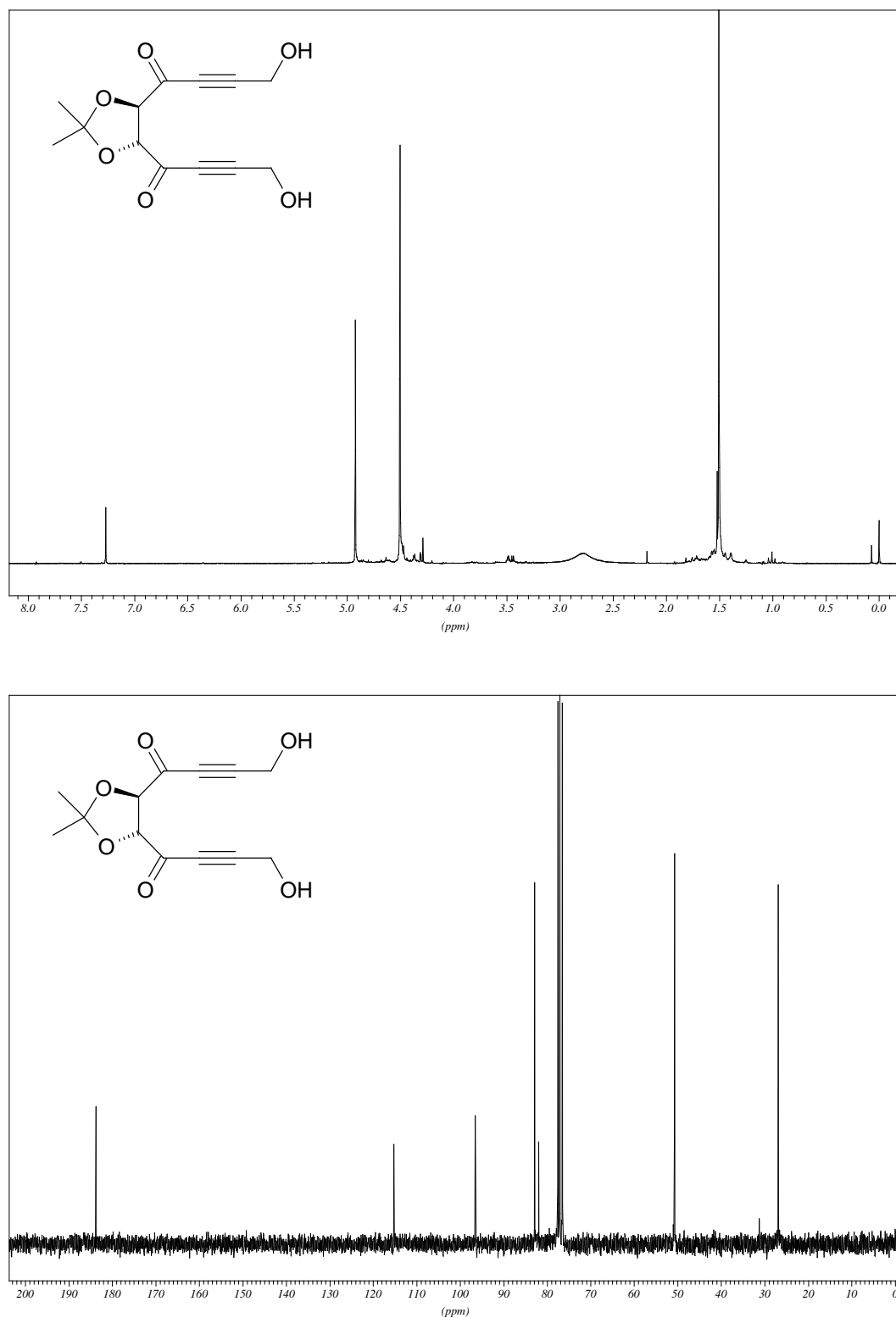
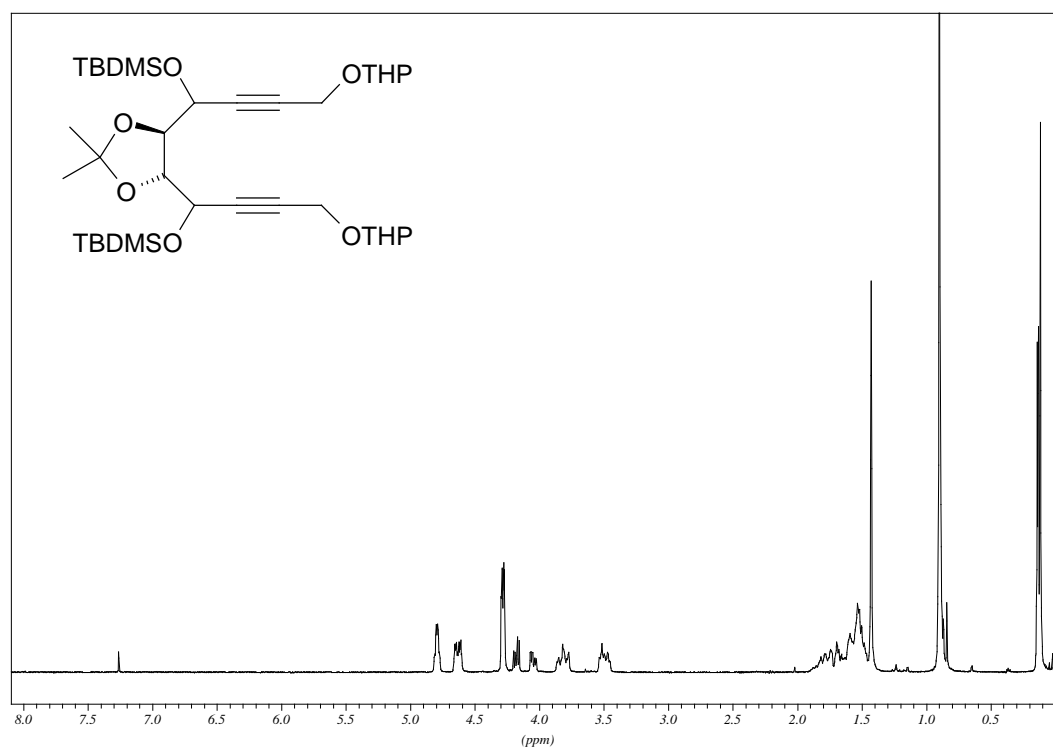
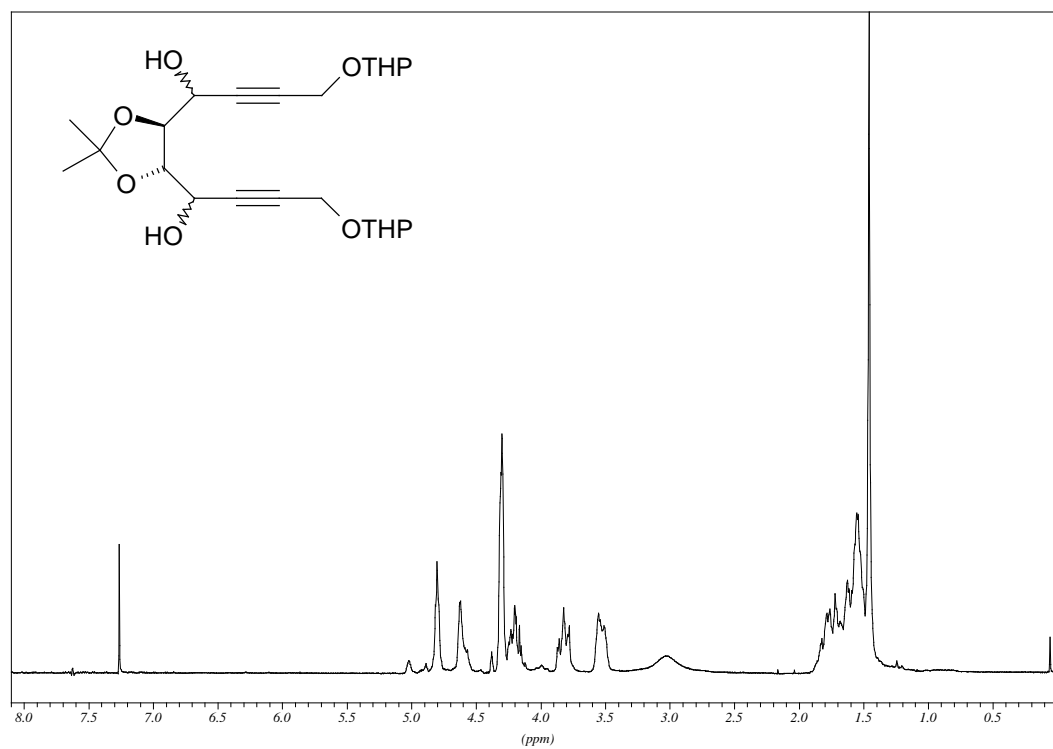


Abbildung 49:  $^1\text{H}$  und  $^{13}\text{C}$  NMR-Spektren von Verbindung 17.



**Abbildung 50:**  $^1\text{H}$  NMR-Spektren der Verbindungen **21** (oben) und **22** (unten).

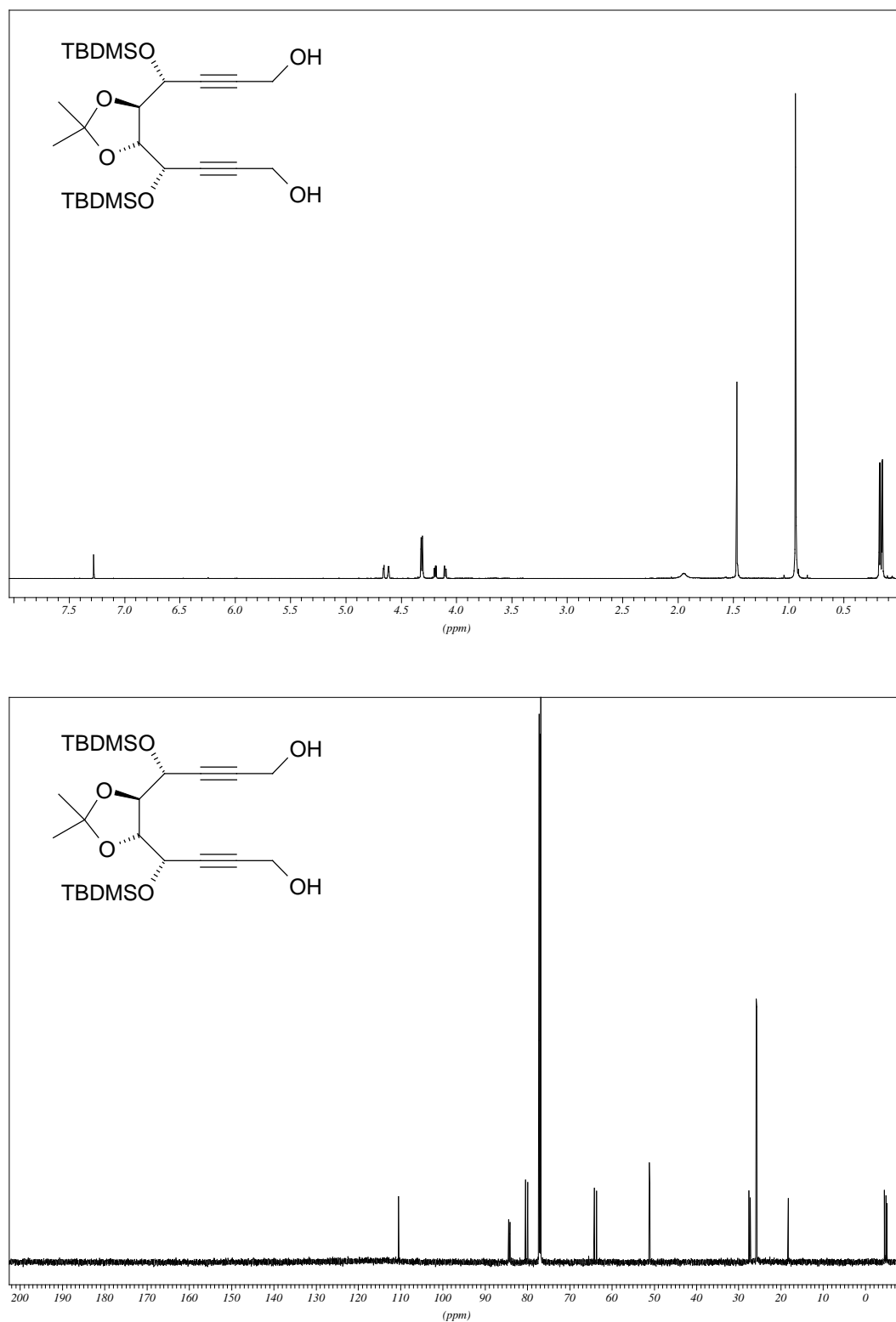


Abbildung 51:  $^1\text{H}$  und  $^{13}\text{C}$  NMR-Spektren von Verbindung 23a.

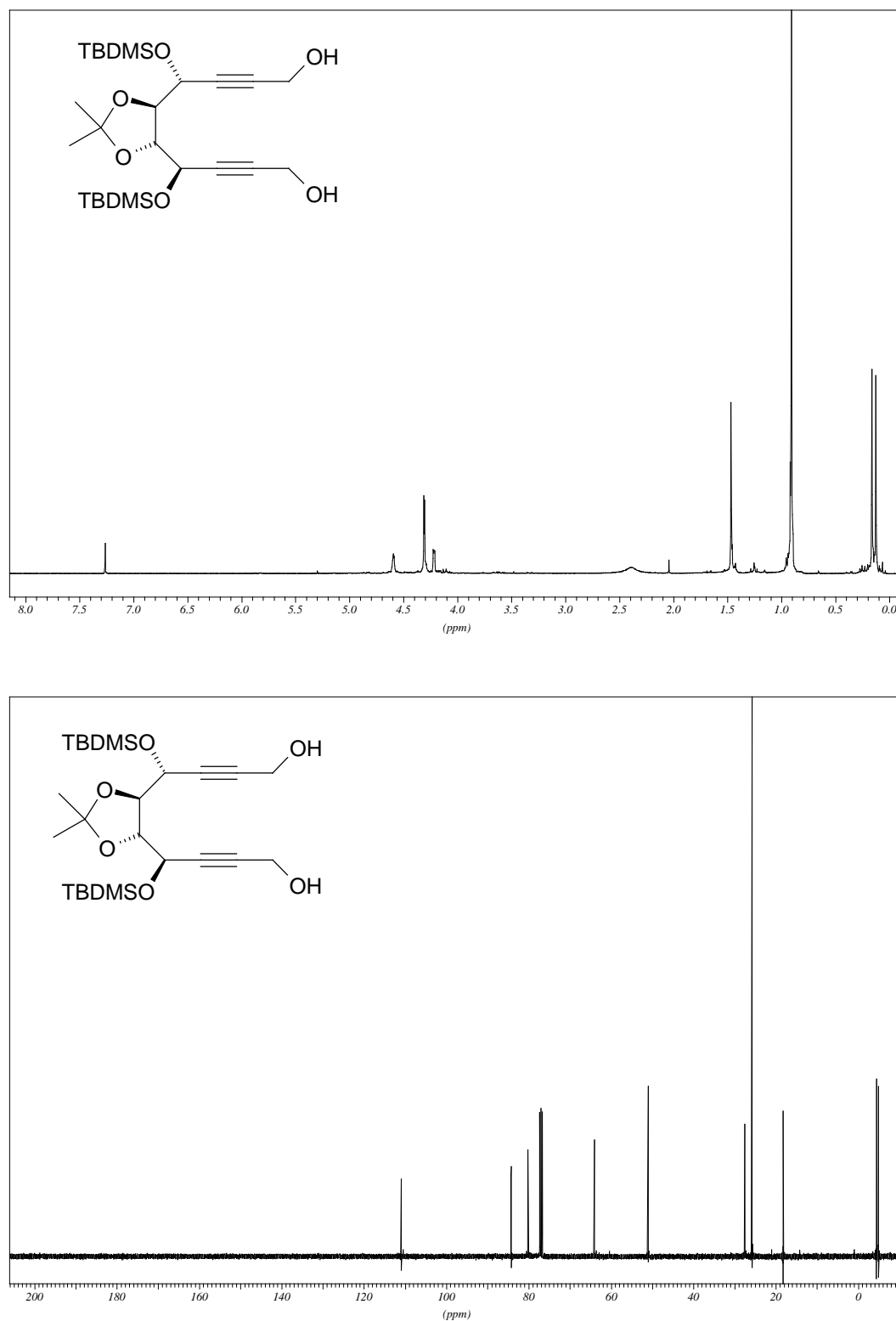


Abbildung 52:  $^1\text{H}$  und  $^{13}\text{C}$  NMR-Spektren von Verbindung 23c.



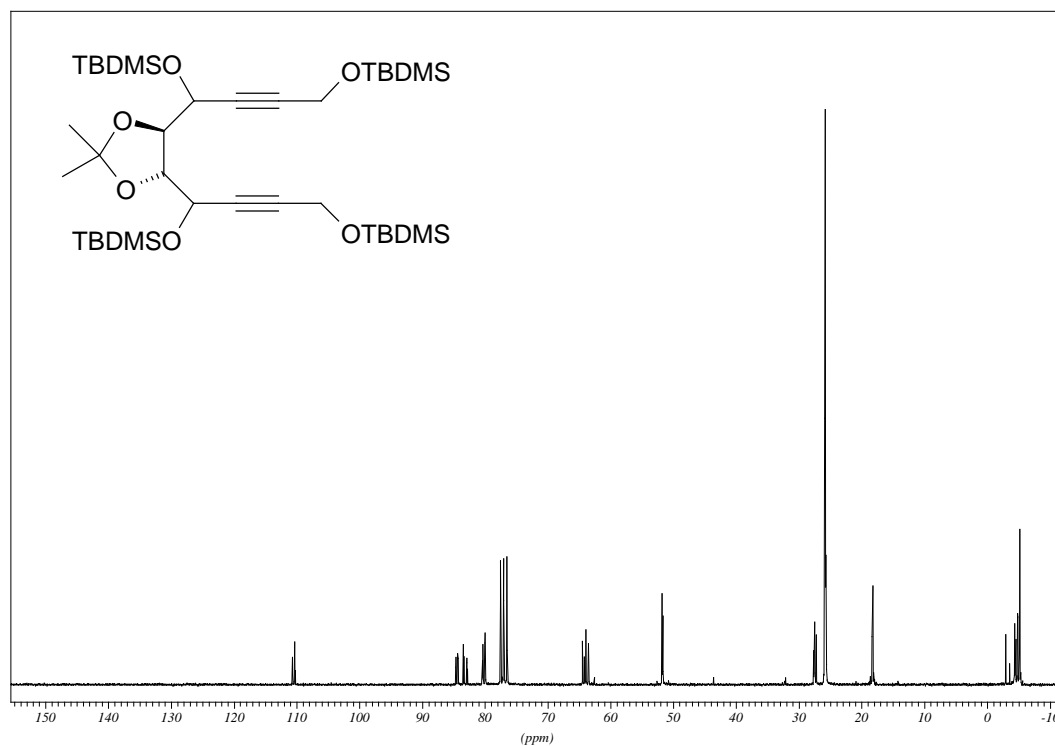
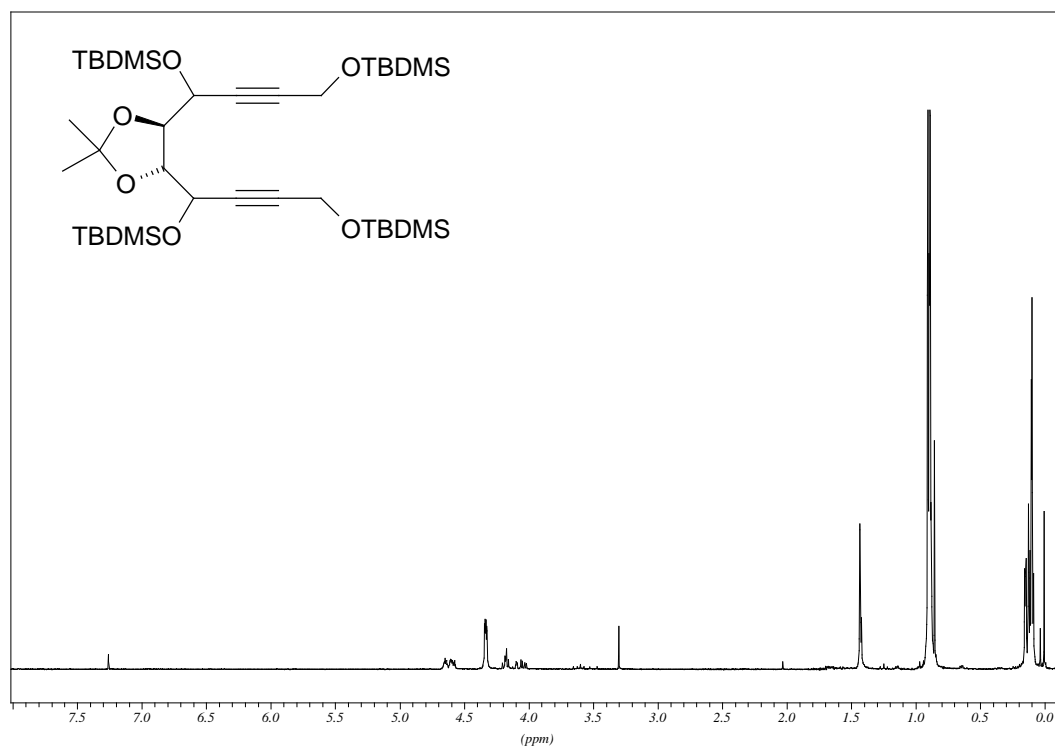


Abbildung 53:  $^1\text{H}$  und  $^{13}\text{C}$  NMR-Spektren von Verbindung 25.

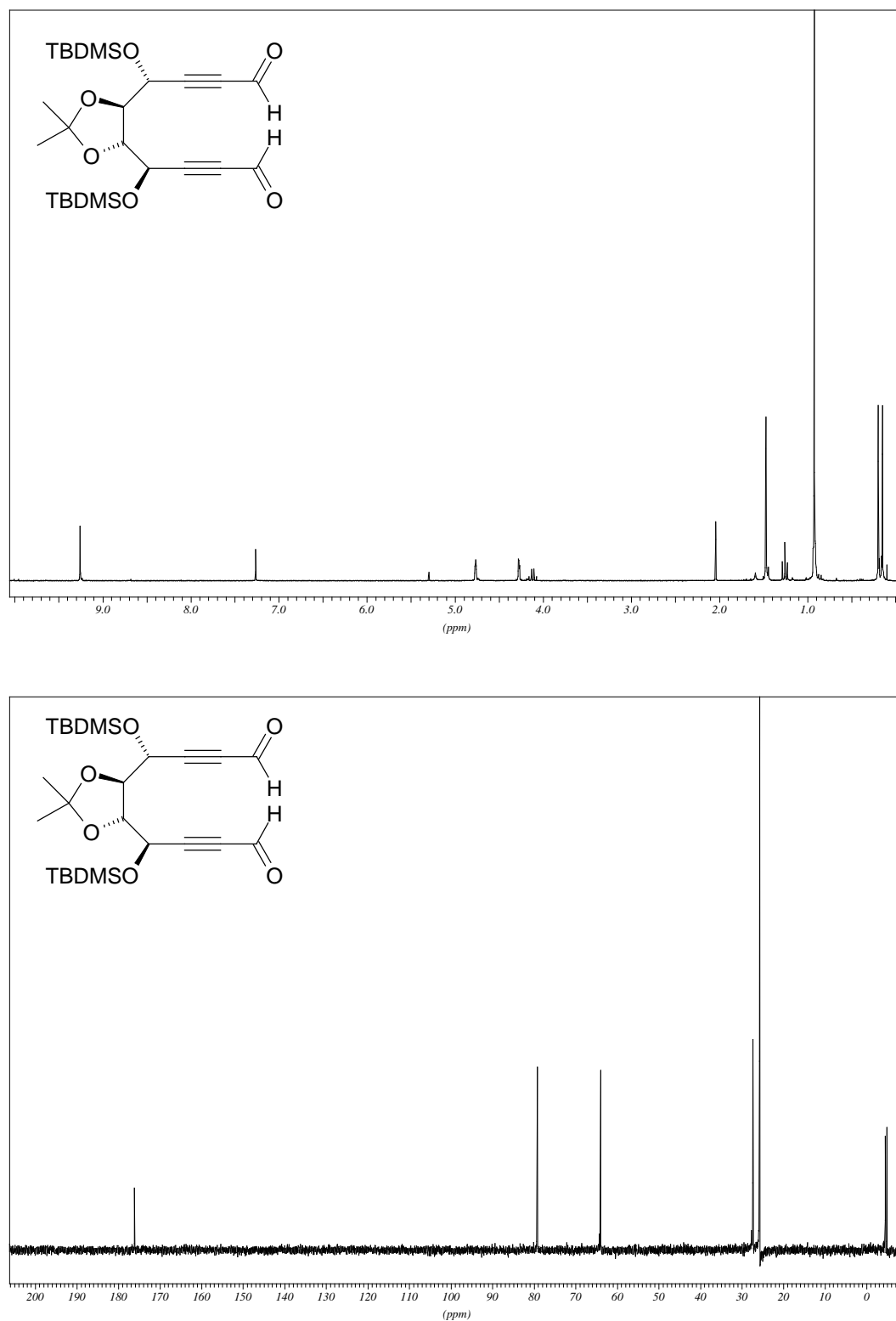


Abbildung 54:  $^1\text{H}$  und  $^{13}\text{C}$  NMR-Spektren von Verbindung 12.

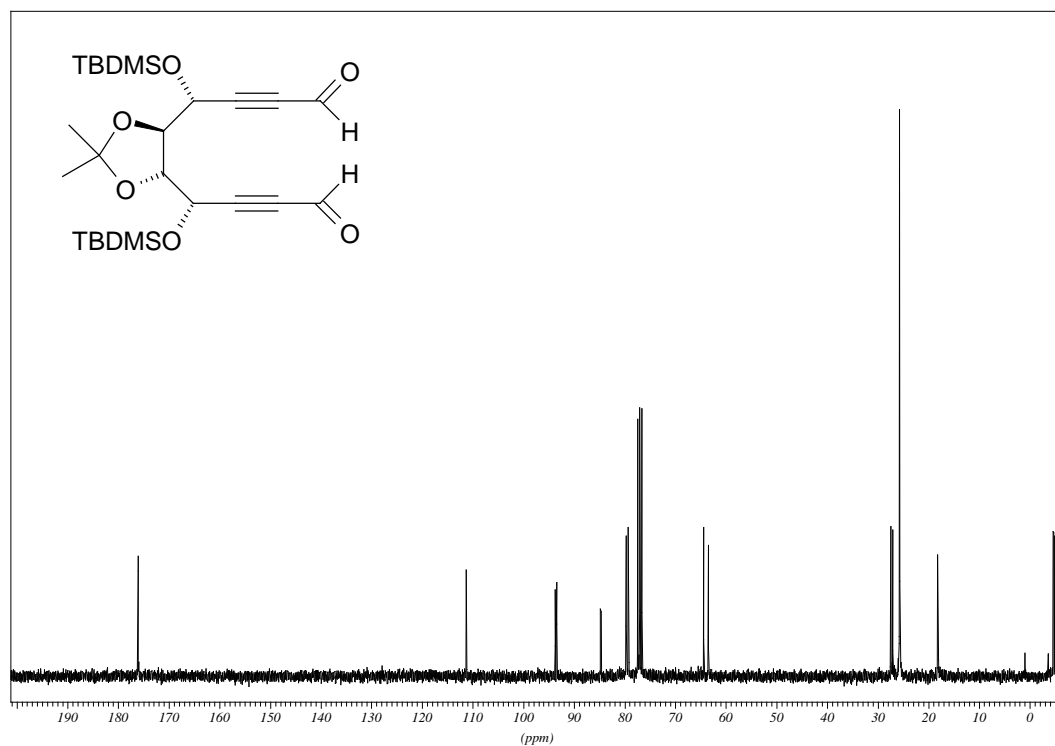
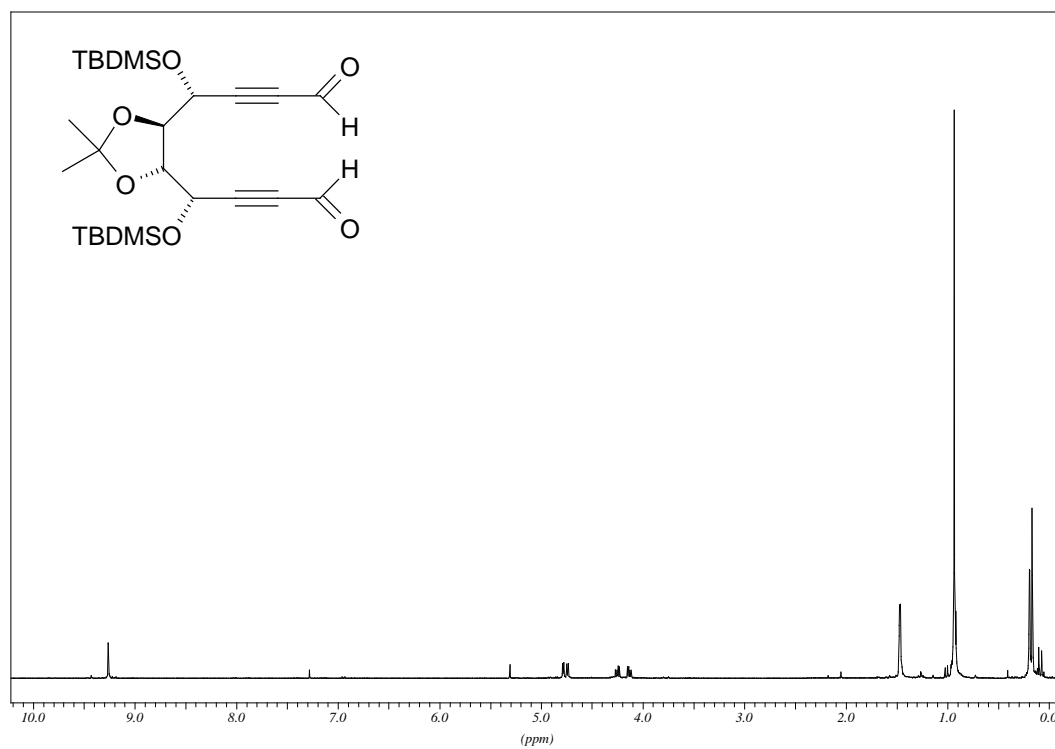


Abbildung 55:  $^1\text{H}$  und  $^{13}\text{C}$  NMR-Spektren von Verbindung 12a.

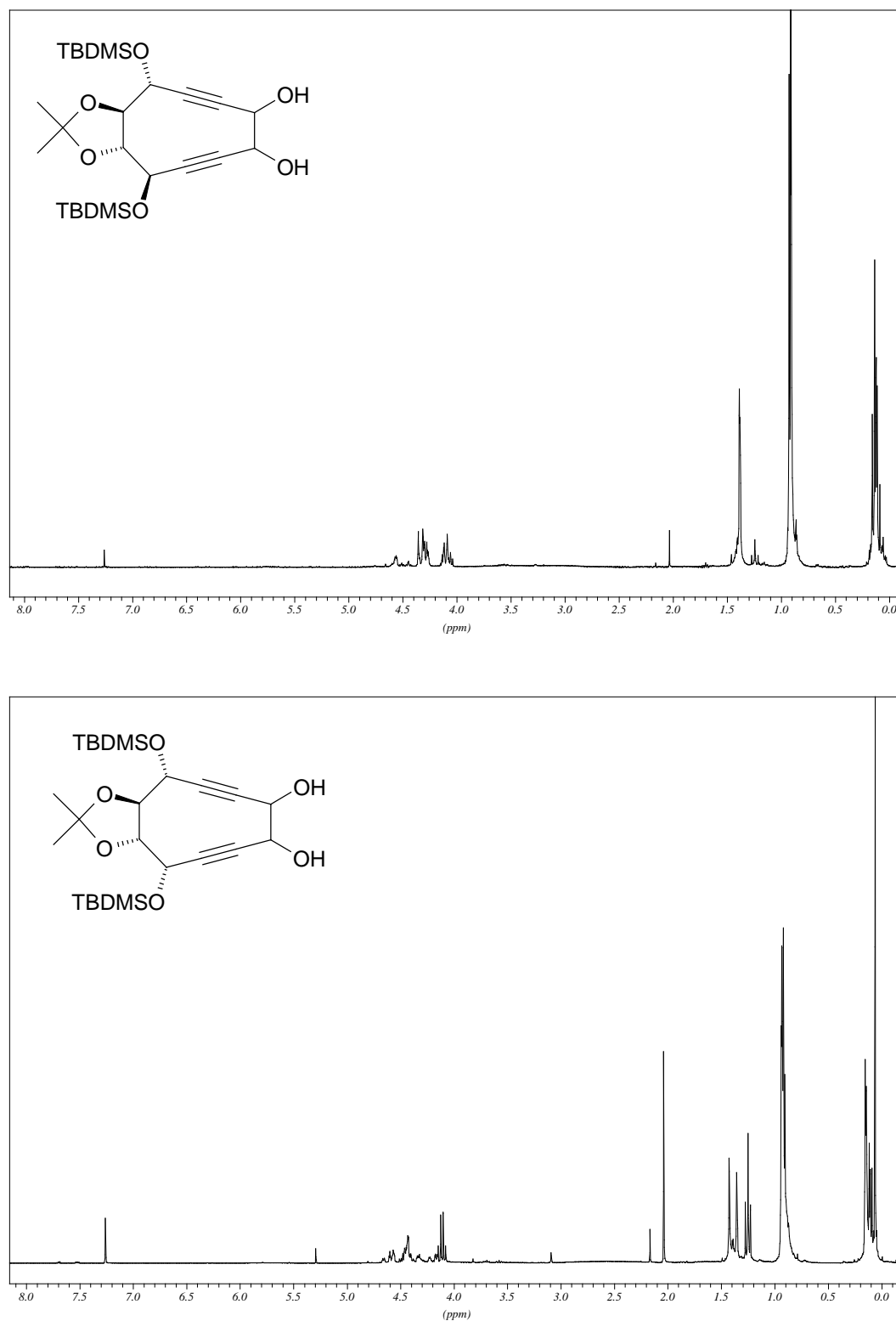


Abbildung 56:  $^1\text{H}$  NMR-Spektren der Verbindungen **11** (oben) und **11a** (unten).

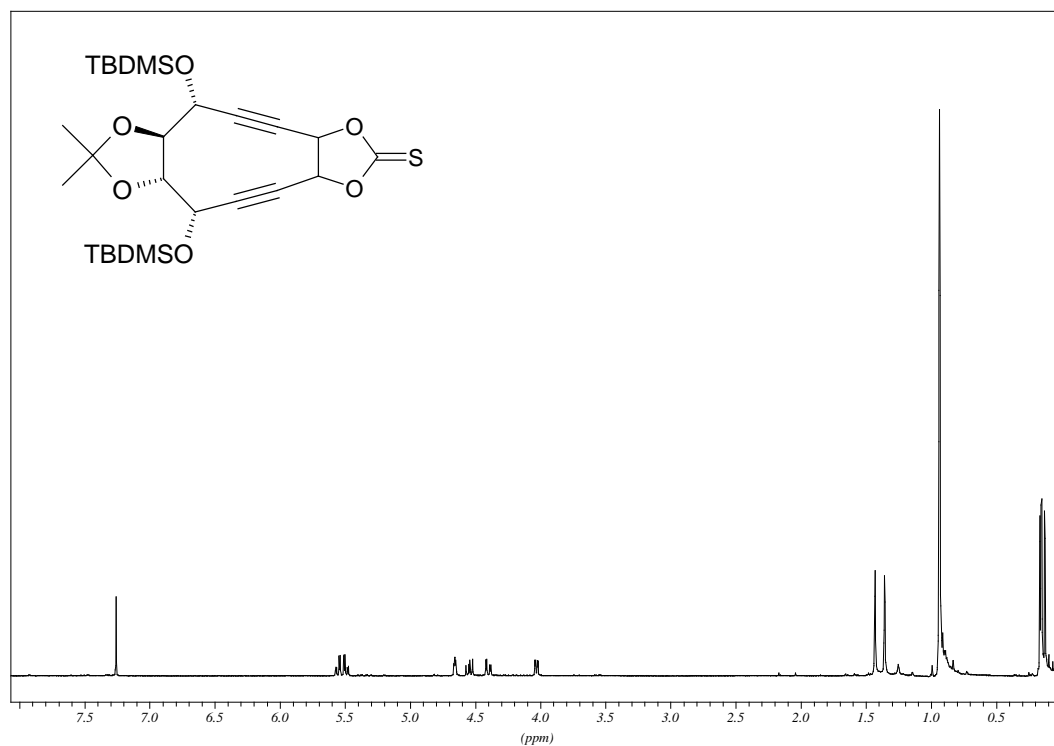
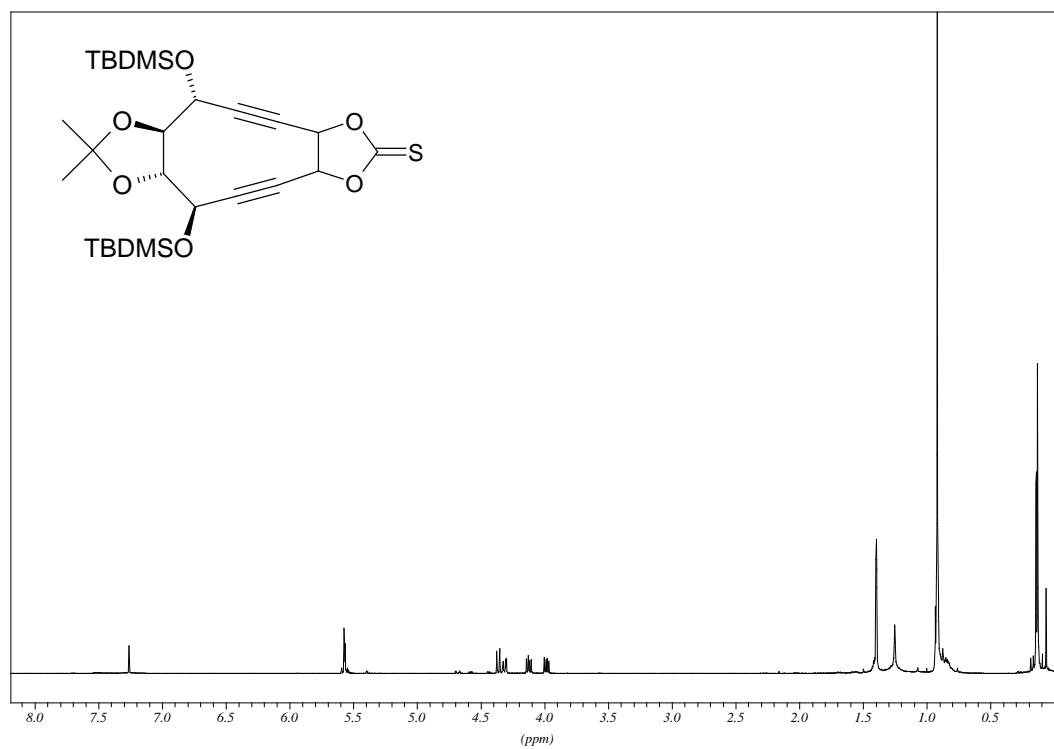
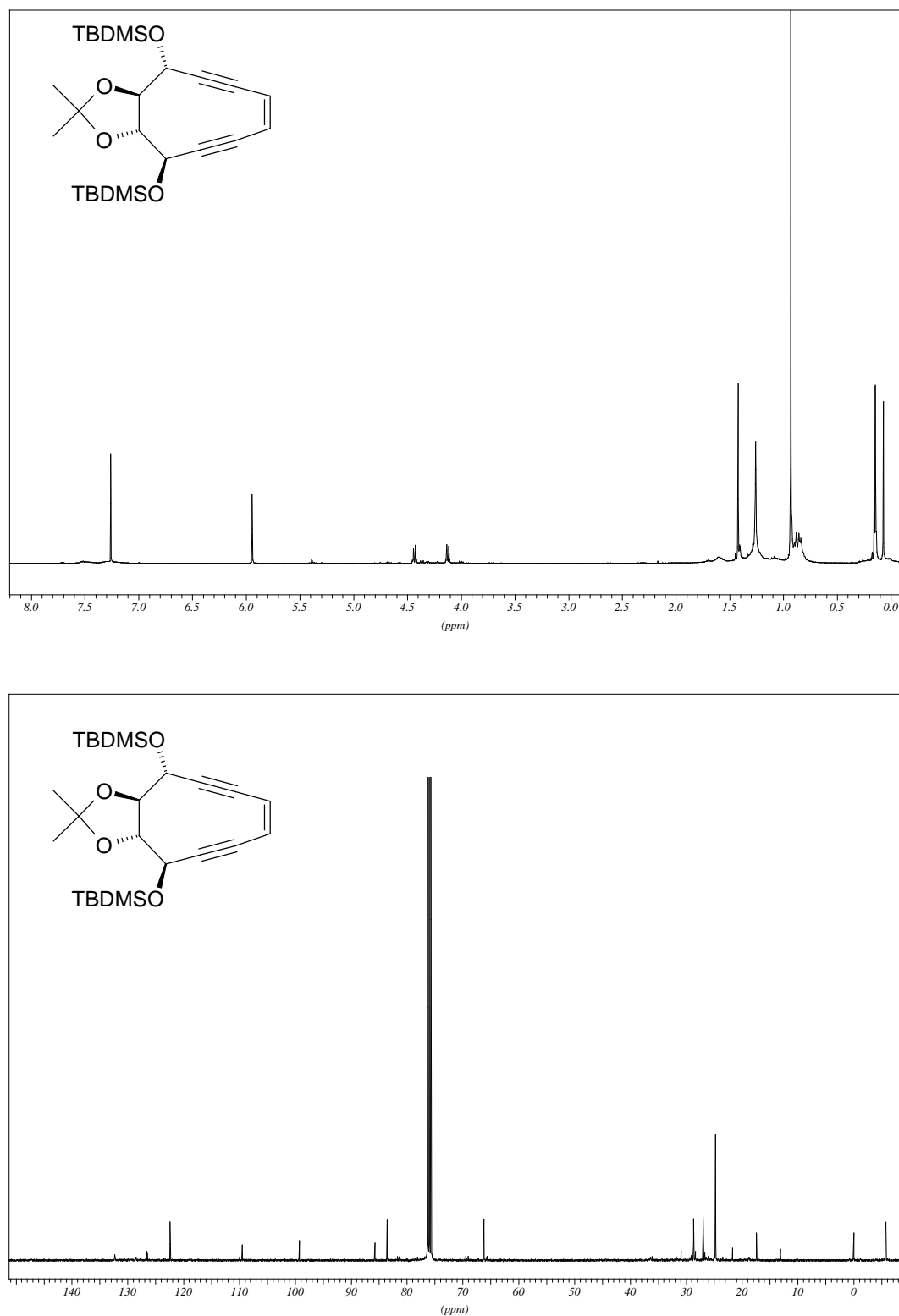


Abbildung 57:  $^1\text{H}$  NMR-Spektren der Verbindungen **25** (oben) und **25a** (unten).



**Abbildung 58:**  $^1\text{H}$  und  $^{13}\text{C}$  NMR-Spektren von Verbindung 10.

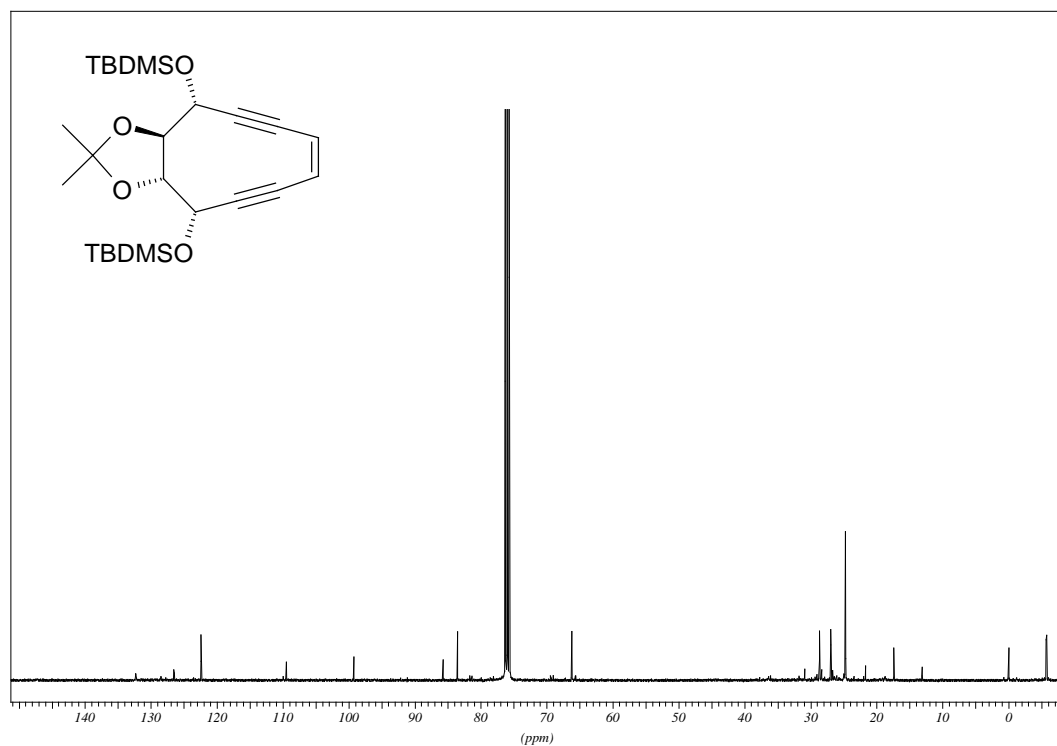
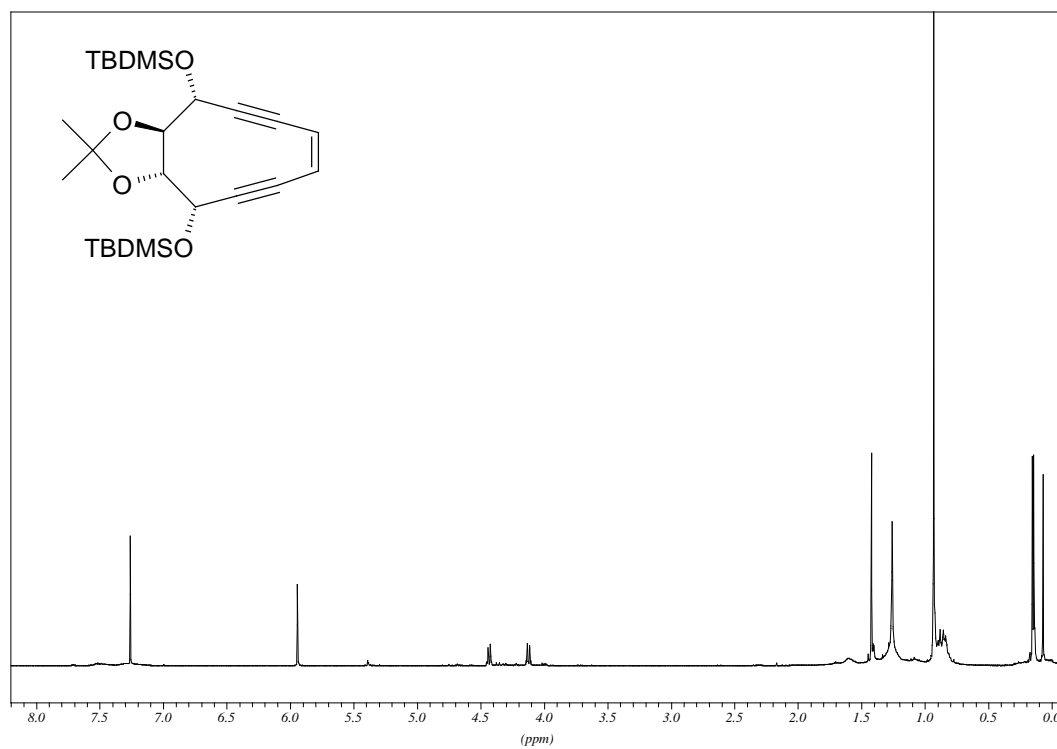


Abbildung 59: <sup>1</sup>H und <sup>13</sup>C NMR-Spektren von Verbindung 27.

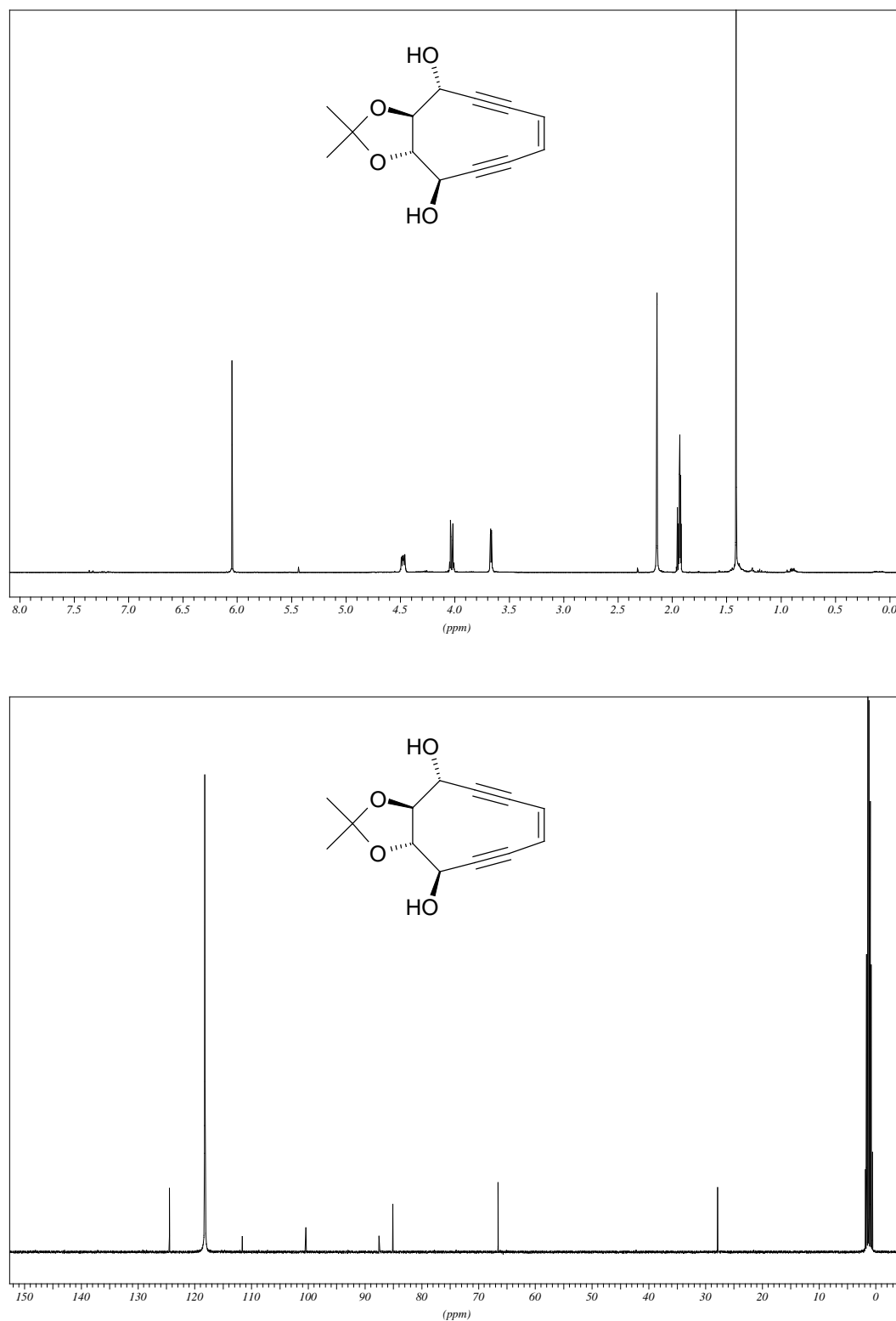
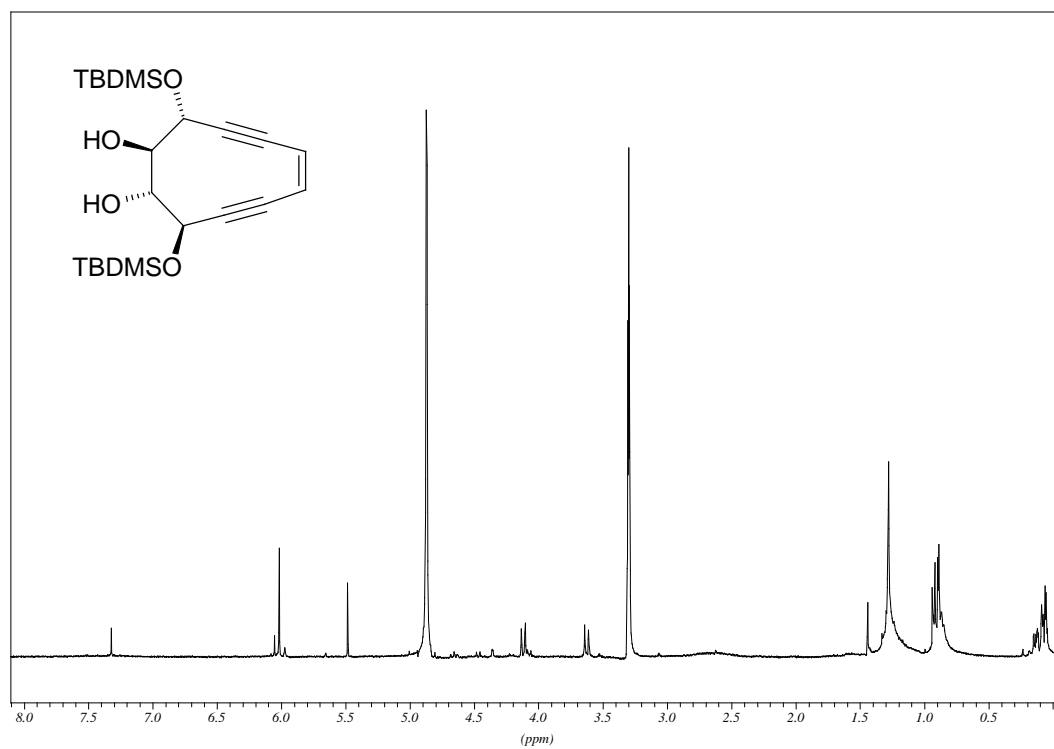


Abbildung 60:  $^1\text{H}$  und  $^{13}\text{C}$  NMR-Spektren von Verbindung 3.





**Abbildung 61:** Roh- $^1\text{H}$  NMR-Spektrum von **31** nach der Abspaltung der Isopropylidenschutzgruppe.

## 5.9 Literatur und Anmerkungen

- [1] (a) K. C. Nicolaou, L. A. Smith *Modern Acetylene Chemistry*; P. J. Stang, F. Diederich, Eds.; VCH Weinheim, Germany **1995**, 203-283. (b) M. E. Maier *Synlett* **1995**, 13-26. (c) E. J. Sorensen K. C. Nicolaou, N. Winssinger *J. Chem. Edu.* **1998**, 75, 1225-1258. (d) R. D. Groneberg T. Miyazaki, N. A. Stylianides, T. J. Schulze, W. Stahl, E. P. Schreiner, T. Suzuki, Y. Iwabuchi, L. A. Smith, K. C. Nicolaou *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, 115, 7593-7611. (e) A. G. Myers, J. Liang, M. Hammond, M. P. Harrington, Y. Wu, E. Y. Kuo *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, 120, 5319-5320. (f) D. L. J. Clive, Y. Bo, Y. Tao, S. Daigneault, Y.-Y. Wu, G. Meignan *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, 120, 10332-10349.
- [2] R. R. Jones R. G. Bergman *J. Am. Chem. Soc.* **1972**, 94, 660-661. R. G. Bergman *Acc. Chem. Res.* **1973**, 6, 25-31. T. P. Lockhart, P. B. Comita, R. G. Bergman *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, 103, 4082-4090.
- [3] D. B. Borders T. W. Doyle *Enediynes Antibiotics as Antitumor Agents*; Marcel Dekker: New York, **1995**.
- [4] M. J. Schottelius P. Chen *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, 118, 4896-4903.
- [5] (a) J. N. Haseltine, M. P. Cabal, N. B. Mantlo, N. Iwasawa, D. S. Yamashita, R. S. DaniShelsky G. K. Schulte *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, 113, 3850-3866. (b) K. C. Nicolaou, W.-M. Dai *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, 114, 8908-8921.
- [6] D.-H. Chin *Chem. Eur. J.* **1999**, 5, 1084-1090.
- [7] (a) K. C. Nicolaou, E. J. Sorensen, R. Discordia, C.-K. Hwang, R. E. Minto, K. N. Bharucha, R. G. Bergman *Angew. Chem.* **1992**, 104, 1094-1096; *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1992**, 31, 1044-1046. (b) K. C. Nicolaou, W.-M. Dai, Y. P. Hong,

- S. C. Tsay, K. K. Baldrige, J. S. Siegel *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, 115, 7944-7953.  
(c) L. Banfi, A. Basso, G. Guanti *Tetrahedron* **1997**, 53, 3249-3268. (d) L. Banfi, G. Guanti, A. Basso *Eur. J. Org. Chem.* **2000**, 939-946. (e) A. Basak, U. K. Khamrai *Tetrahedron Lett.* **1996**, 37, 2475-2478. (f) M. F. Semmelhack, Y. Gu, D. M. Ho *Tetrahedron Lett.* **1997**, 38, 5583-5586.
- [8] (a) M.-J. Wu, C.-F. Lin, J.-S. Ju, H.-T. Chen *Tetrahedron Lett.* **1994**, 35, 1879-1882. (b) K. C. Nicolaou, P. Maligres, J. Shin, E. de Leon, D. Rideout *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, 112, 7825-7826. (c) I. Suzuki, N. Bando, H. Nemoto, M. Shibuya *Tetrahedron Lett.* **1998**, 39, 2361-2364.
- [9] M. E. Bunnage, K. C. Nicolaou *Chem. Eur. J.* **1997**, 3, 187-192.
- [10] W.-M. Dai, K. C. Fong, C. W. Lau, L. Zhou, W. Hamaguchi, S. Nishimoto *J. Org. Chem.* **1999**, 64, 682-683.
- [11] (a) G. B. Jones, G. Hynd, J. M. Wright, A. Purohit, G. W. Plourde II, R. S. Huber, A. Li, M. W. Kilgore, G. J. Bubley, M. Yancisin, M. A. Brown *J. Org. Chem.* **2001**, 66, 3688-3695. (b) G. B. Jones, G. W. Plourde II, J. M. Wright *Org. Lett.* **2000**, 2, 811-813.
- [12] (a) B. König *Eur. J. Org. Chem.* **2000**, 381-385. (b) D. S. Rawat, J. M. Zaleski *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, 123, 9675-9676. (c) J. M. O'Conner, S. J. Friese, M. Tichenor *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, 124, 3506-3507.
- [13] (a) A. Evenzahav, N. J. Turro *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, 120, 1835-1841. (b) G. B. Jones, J. M. Wright, G. W. Plourde II, A. D. Purohit, K. J. Wyatt, G. Hynd, F. Fouad *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, 122, 9872-9873.
- [14] L. H. Jones, C. W. Harwig, P. Wentworth Jr., A. Simeonov, A. D. Wentworth, S. Py, J. A. Ashley, R. A. Lerner, K. D. Janda *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, 123, 3607-3608.

- [15] (a) D. Ramkumar, M. Kalpana, B. Varghese, S. Sankararaman *J. Org. Chem.* **1996**, 61, 2247-2250. (b) M. F. Semmmelhack, T. Neu, F. Foubelo *J. Org. Chem.* **1994**, 59, 5038-5047.
- [16] K. C. Nicolaou, E. J. Sorensen, R. Discordia, C.-K. Hwang, R. E. Minto, K. N. Bharucha, R. G. Bergman, *Angew. Chem.* **1992**, 104, 1094 – 1096.
- [17] W. Pitsch, M. Klein, M. Zabel, B. König *J. Org. Chem.* **2002**, 67, 6805-6807.
- [18] B. M. Comanita, M. A. Heuft, T. Rietveld, A. G. Fallis *Isr. J. Chem.* **2000**, 40, 241-254.
- [19] E. A. Mash, K. A. Nelson, S. Van Deusen, S. B. Hemperly *Org. Syn.* **1990**, 68, 92-103.
- [20] D. A. Nugiel, K. Jacobs, T. Worley, M. Patel, R. F. Kaltenbach III, D. T. Meyer, P. K. Jadhav, G. V. De Lucca, T. E. Smyser, R. M. Klabe, L. T. Bacheler, M. M. Rayner, S. P. Seitz, *J. Med. Chem.* **1996**, 39, 2156 – 2169.
- [21] M. J. Taschner, P. T. Cyr *Tetrahedron Lett.* **1990**, 31, 5297-5300.
- [22] J. D. Winkler, J. M. Axten, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, 120, 6425-6426.
- [23] R. Brückner, *Reaktionsmechanismen; Organische Reaktionen, Stereochemie, moderne Synthesemethoden*, 2., aktualisierte und erweiterte Auflage, Spektrum, Akademischer Verlag, Heidelberg, Berlin **2003**, 267-268, 312-314.
- [24] P. J. Kocienski, *Protecting Groups: Thieme foundations of organic chemistry series*, Georg Thieme Verlag, Stuttgart; New York **1994**, 83-85, 96-110.
- [25] P. Mohr *Tetrahedron Lett.* **1991**, 32, 2219-2222.
- [26] Y. Hirai, K. Yakota, T. Yamazaki, T. Momose *Heterocycles* **1990**, 30, 1101-1119.

- [27] (a) G. Guanti, L. Banfi, E. Narisano *Gazz.Chim.Ital.* **1987**, 117, 681-688. – (b) M. D. Lewis, J. P. Duffy, J. V. Heck, R. Menes, R. *Tetrahedron Lett.* **1988**, 29, 2279-2282.
- [28] T. Takashi, M. Masahiro, T. Jiro *Tetrahedron Lett.* **1985**, 26, 5139-5142.
- [29] (a) S. Hanessian, S. P. Sahoo, M. Botta, *Tetrahedron Lett.* **1987**, 28, 1143-1146. – (b) Y. Wang, S. A. Babirad, Y. Kishi, *J.Org.Chem.* **1992**, 57, 468-481.
- [30] K. Jarowicki, P. Kocienski *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I* **1999** 1589-1615.
- [31] K. S. Ramasamy, R. Bandaru, D. Averett *Synth. Commun.* **1999**, 29, 2881-2894.
- [32] B. H. Lipshutz, D. Pollart, J. Monforte, H. Kotsuki *Tetrahedron Lett.* **1985**, 26, 705-708.
- [33] S. Kim, J. H. Park *Tetrahedron Lett.* **1987**, 28, 439-440.
- [34] E. C. Ashby, R. C. Arnott *J. Organomet. Chem.* **1968**, 14, 1-11.
- [35] (a) C. F. Morrison, D. J. Burnell *Tetrahedron Lett.* **2001**, 42, 7367 - 7370. – (b) K. Toshima, K. Yanagawa, K. Ohta, T. Kano, M. Nakata, Masaya *Tetrahedron Lett.* **1994**, 35, 1573-1576.
- [36] M. Rucker, R. Brückner *Tetrahedron Lett.* **1997**, 38, 7353-7356.
- [37] A. G. Myers, P. S. Dragovich *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, 114, 5859-5860.
- [38] A. W. Konradi, S. F. Pedersen *J. Org. Chem.* **1992**, 57, 28-32.
- [39] E. J. Corey, P. B. Hopkins *Tetrahedron Lett.* **1982**, 23, 1979-1982.
- [40] L. Banfi, G. Guanti, A. Basso *Eur. J. Org. Chem.* **2000**, 939-946.
- [41] M. Hesse, H. Meier, B. Zeeh, *Spektroskopische Methoden in der organischen Chemie*, 5. Auflage, Georg Thieme Verlag, Stuttgart **1995**, 108-109.

- [42] (a) M. F. Semmelhack, M. Jaskowski, R. Sarpong, D. M. Ho *Tetrahedron Lett.* **2002**, 43, 4947-4950. – (b) P. Saravanan, M. Chandrasekhar, R. Vijaya Anand, V. K. Singh *Tetrahedron Lett.* **1998**, 39, 3091-3092.
- [43] Kommerziell erhältlich als Amberlite IRC-718 bei Supleco, Suplecopark Bellefonte, PA, 16823 USA.
- [44] (a) N. Choy, C.-S. Kim, C. Ballester, L. Artigas, C. Diez, F. Lichtenberger, J. Shapiro, K. C. Russell *Tetrahedron Lett.* **2000**, 41, 6955-6958. – (b) J. Wisniewski Grissom, T. L. Calkins, H. A. McMillen, Y. Jiang *J. Org. Chem.* **1994**, 59, 5833-5835. – (c) C.-S. Kim, K. C. Russell *J. Org. Chem.* **1998**, 63, 8229-8234.
- [45] LAB ID 70 Phenomenex Luna 3 C18(2)-Säule / Gradient: 0 min: 5% Acetonitril /Wasser; 30 min: 95% Acetonitril /Wasser; 40 min: 5% Acetonitril /Wasser.
- [46] (a) K. C. Nicolaou, E. J. Sorensen, R. Discordia, C.-K. Hwang, R. E. Minto, K. N. Bharucha, R. G. Bergman *Angew. Chem.* **1992** 104, 1094-1096; *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1992**, 31, 1044-1046. – (b) G. B. Jones, J. M. Wright, G. W. Plouffe, G. Hynd, R. S. Huber, J. E. Mathews *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, 122, 1937-1944. – (c) M. F. Semmelhack, Y. Gu, D. M. Ho, *Tetrahedron Lett.* **1997**, 38, 5583-5586. – (d) W.-M. Dai, K. W. Lai, A. Wu, W. Hamaguchi, M. Y. H. Lee, L. Zhou, A. Ishii, S. Nishimoto, *J. Med. Chem.* **2002**, 45, 758 - 761.
- [47] LAB ID 70 Phenomenex Luna 3 C18(2)-Säule / Gradient: 0 min: 1% Acetonitril /Wasser; 30 min: 95% Acetonitril /Wasser; 35 min: 95% Acetonitril /Wasser.
- [48] L. H. Jones, C. W. Harwig, P. Wentworth, A. Simeonov, A. D. Wentworth, S. Py, J. A. Ashley, R. A. Lerner, K. D. Janda *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, 123, 3607 - 3608.
- [49] G. Bernhardt, H. Reile, H. Birnböck, T. Spruß, H. Schönenberger *J. Cancer Res. Clin. Oncol.* **1992**, 118, 35-43.

- [50] R. Cailleau, R. Young, M. Olive, W. J. Reeves *J. Natl. Cancer Inst.* **1974**, 53, 661-673.
- [51] W. M. Kueng, E. Silver, I. Nowak, U. Eppenberger *Contr. Oncol.* **1986**, 23, 26-32.
- [52] J. Falbe, M. Regitz, *Römpf Chemielexikon*, 9., erweiterte und neubearbeitete Auflage, Georg Thieme Verlag, Stuttgart, New York, **1995**, 739.
- [53] D. B. Dess, J. C. Martin *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, 113, 7277-7287.
- [54] A. G. Myers, P. S. Dragovich *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, 114, 5859-5860.
- [55] M. Hesse, H. Meier, B. Zeeh, *Spektroskopische Methoden in der organischen Chemie*, 4. Auflage, Georg Thieme Verlag, Stuttgart **1991**.
- [56] G. M. Sheldrick, SHELXL93. Programm für Kristallstrukturverfeinerung. Universität Göttingen, **1993**.
- [57] A. Altomare, G. Cascarano, C. Giacovazzo, A. Guagliardi, *J. Appl. Cryst.* **1993**, 26, 343 – 350.
- [58] G. M. Sheldrick, SHELXL97. Programm für Kristallstrukturverfeinerung. Universität Göttingen, **1997**.
- [59] (a) Autorenkollektiv, *Organikum*, 18. Auflage, Deutscher Verlag der Wissenschaften, Berlin **1990**, 638 – 659. – (b) L. F. Tietze, T. Eicher, *Reaktionen und Synthesen im organisch-chemischen Grundpraktikum*, 2. Auflage, Georg Thieme Verlag, Stuttgart **1991**, 547 – 551.
- [60] Broschüre, *Anfärbereagenzien für die Dünnschicht- und Papierchromatographie*, E. Merck, Darmstadt **1984**.
- [61] Wavefunction Inc., 18401 Von Karmann Ave., Suite 370, Irvine, CA 92612.

[62] J. J. P. Stewart *J. Comput. Chem.* **1989**, 10, 209-220.

[63] L. E. Manzer *Inorg. Synth.* **1982**, 21, 135-137.

[64] E. C. Ashby, R. C. Arnott *J. Organometal. Chem.* **1968**, 14, 1-11.



## C Zusammenfassung

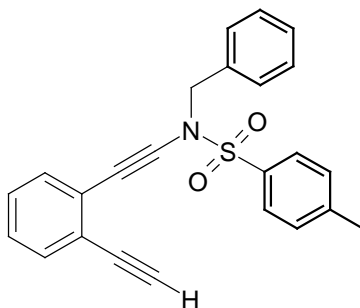
Endiinstrukturen finden sich in vielen Antibiotika, wie zum Beispiel Esperamicin A<sub>1</sub>, Calicheamicin  $\gamma_1^I$  und Dynemicin A, und sind die Ursache für ihre cytotoxischen Eigenschaften. Sie durchlaufen eine spontane thermische Cyclisierung, dabei entstehen benzoide Diradikale, die das Zuckergerüst der DNA spalten, was schließlich zum Zelltod führt. In der Natur kann die Reaktivität des Endiinchromophors reguliert werden. So kann die Endiineinheit durch Proteine, die an die Endiinstruktur fest gebunden sind, stabilisiert werden oder konformell gespannte, reaktive Endiine werden durch Triggermechanismen freigesetzt.

Aber auch eine Modulation der Endiinreaktivität durch elektronische Effekte ist möglich. Die Einleitung dieser Arbeit gibt eine Übersicht zu den bislang bekannten und untersuchten Einflußgrößen.

Im Rahmen dieser Arbeit wurden zunächst weitere mögliche Faktoren einer Regulation der Endiinreaktivität durch elektronische Substituenteneffekte erforscht. Endiine mit Carbonylgruppen als  $\pi$ -Akzeptoren an der terminalen Alkinposition des Endiinsystems wurden untersucht. Es wurde das 1,2-Bis-(1-butin-3-onyl)benzol (siehe Abb. 1) durch die Reaktion der entsprechenden *Bis-lithium*-acetylide mit Ethanal und anschließender Oxidation zum Keton synthetisiert. Thermolyse von 1,2-Bis-(1-butin-3-onyl)benzol in Gegenwart des Wasserstoffdonors 1,4-Dicyclohexadien ergab das erwartete *Bergman*-Cyclisierungsprodukt. Die thermische Reaktivität von 1,2-Bis-(1-butin-3-onyl)benzol ist geringer als die Reaktivität des nicht substituierten Endiins.  $\pi$ -Akzeptoren an der terminalen Alkinposition erhöhen die thermische Reaktivität von Endiinen somit nicht. Im Gegensatz zum nicht substituierten Endiin bildet sich bei der Thermolyse von 1,2-Bis-(1-butin-3-onyl)benzol ein Nebenprodukt, das die gleiche Masse wie das erwartete *Bergman*-Cyclisierungsprodukt hat, jedoch nicht vollständig charakterisiert werden konnte. Weiterhin wurde Dec-5-en-3,6-diin-2,9-dion durch die Reaktion des entsprechend TMS-geschützten Endiins mit Acetylchlorid in Gegenwart von Aluminiumtrichlorid hergestellt. Diese sehr instabile und in Substanz polymerisierende Verbindung wurde jedoch nicht weiter untersucht.

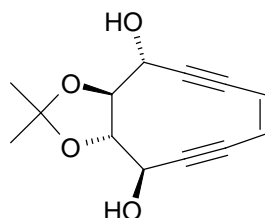


auf die *Bergman*-Cyclisierung. Eine Produktanalyse zeigte, daß sich das erwartete *Bergman*-Cyclisierungsprodukt gebildet hat.



**Abbildung 3:** Synthetisiertes Sulfonamidendiin.

Mit dem Ziel wasserlösliche, reaktive Endiine mit Triggerfunktion herzustellen, wurden im letzten Teil der Arbeit hochfunktionalisierte, zehngliedrige Tetrahydroxyendiine synthetisiert (siehe Abb. 4), deren Reaktivität mit Hilfe von Isopropylidenschutzgruppen gesteuert werden sollte. In dieser Synthese stellte eine Pinakolreaktion den Schlüsselschritt dar.



**Abbildung 4:** Wasserlösliches, hochfunktionalisiertes, zehngliedriges Tetrahydroxyendiin mit Triggerfunktion.

Es konnte gezeigt werden, daß durch das Entfernen der Isopropylidenschutzgruppe die Reaktivität des Endiins stark zunimmt. Der Einfluß dieser Endiine auf das Wachstum von Brustkrebszellen wurde anhand der MDA-MB-231-Zelllinie untersucht. Die entschützten Endiine zeigten eine nur geringe, aber signifikante Hemmung des Wachstums.

**D Abkürzungsverzeichnis**

Ac	Acetat
Ar	Aryl
Bn	Benzyl
CD	Circular-Dichroismus
CSA	Camphersulfonsäure
DC	Dünnschichtchromatographie
DCM	Dichlormethan
DDQ	2,3-Dichloro-5,6-dicyano-1,4-benzochinon
DFT	Dichte Funktional Theorie
DMF	Dimethylformamid
DMP	2,2-Dimethoxypropan
DMSO	Dimethylsulfoxid
DNA	Desoxyribonucleinsäure
DSC	Differentialthermoanalyse
Et	Ethyl
FP	Schmelzpunkt
HMDS	1,1,1,6,6,6-Hexamethyldisilazid
HMPA	Hexamethylphosphorsäuretriamid
HPLC	High-Performance-Liquid-Chromatography
<i>i</i> -Pr	<i>i</i> -Propyl
<i>k</i>	Geschwindigkeitskonstante
LDA	Lithiumdiisopropylamid
[M <sup>+</sup> ]	Molekölion
<i>m</i> -CPBA	<i>m</i> -Chlorperbenzoesäure
Me	Methyl
MeLi	Methylithium
MMT	Monomethoxytrityl
<i>n</i> -BuLi	<i>n</i> -Butyllithium
Nu	Nucleophil
PCC	Pyridiniumchlorochromat

---

PDC	Pyridiniumdichromat
PE	Petrolether, Siedebereich 40-60 °C
PG	Schutzgruppe allgemein
Ph	Phenyl
PPh <sub>3</sub>	Triphenylphosphin
PTSS	<i>p</i> -Toluolsulfonsäure
<i>R<sub>f</sub></i>	Retentionsfaktor
RT	Raumtemperatur
SE	Spannungsenergie
<i>t</i> <sub>1/2</sub>	Halbwertszeit
TBAF	Tetrabutylammoniumfluorid
TBDMS	<i>Tert.</i> -Butyldimethylsilyl
TFA	Trifluoressigsäure
THF	Tetrahydrofuran
THP	Tetrahydropyranyl
TIPS	Triisopropylsilyl
TMS	Trimethylsilyl
TS	Übergangszustand



## Danksagung

Für das überaus angenehme Arbeitsklima danke ich Prof. Dr. T. Troll, Dr. Ch. Braig, Dr. W. Braig, Dr. R. Cibulka, Dr. K. Cernovska, Dr. E. Eibler, Dr. T. Fricke, Dr. H.-Ch. Gallmeier, Dr. M. T. Hechavarria Fonseca, Dr. M. Kercher, Dr. V. Kozhevnikov, Dr. B. Krelle, Dr. M. Pelka, Dr. R. Reichenbach-Klinke, Dr. M. Rödel, Dr. R. Vasold, Ch. Bonauer, M. Eiblmaier, E. Engel, G. Imperato, M. Kemter, D. Kapps, M. Kruppa, E. Lautenschlager, H. Leffler-Schuster, B. Lerche, E. Liebl, S. Miltschitzky, Ch. Mandl, M. Ploner, S. Ritter, S. Salmen, M. Sax, S. Sellner, M. Subat, T. Suhs und T. Walenzyk.

Den Mitarbeitern der spektroskopischen und analytischen Einrichtungen der Anorganischen, Organischen und Pharmazeutischen Chemie der Technischen Universität Braunschweig, sowie den Mitarbeitern der zentralen analytischen Abteilung der Universität Regensburg danke ich für die freundliche und hilfsbereite Zusammenarbeit, die Durchführung der Messungen und die Ermittlung der analytischen Daten.

Für die sorgfältige Durchsicht des Manuskripts danke ich S. Salmen.

Weiterhin möchte ich mich bei S. Bollwein für die Durchführung der Zelltests und bei D. Feil für die Durchführung der DSC-Messungen bedanken.

Prof. Dr. O. Reiser danke ich für die Nutzung des IR-Spektrometers.

D. Fischer danke ich für die stete Hilfsbereitschaft in allen NMR-technischen Fragen.

Für die Zusammenarbeit und freundliche Aufnahme in ihren Arbeitsgruppen möchte ich mich bedanken bei:

Priv. Doz. Dr. G. Bernhardt, Institut für Pharmazie, Universität Regensburg

Prof. Dr. A. Buschauer, Institut für Pharmazie, Universität Regensburg

Dr. J. Kröner, Institut für Physikalische Chemie, Universität Regensburg

Prof. Dr. A. Pfitzner, Institut für Anorganische Chemie, Universität Regensburg

Priv. Doz. Dr. B. Witulski, Institut für Organische Chemie, Universität Kaiserslautern

Dem Förderverein der Freunde des Instituts für Organische Chemie an der Technischen Universität Braunschweig und der Gesellschaft Deutscher Chemiker (GDCh) gilt mein Dank für die Gewährung von Reisebeihilfen.



## Publikationen

B. König, M. Pelka, M. Klein, I. Dix, P. G. Jones, J. Lex *J. Incl. Phenom.* **2000**, 37, 39-57.

B. König, W. Pitsch, M. Klein, R. Vasold, M. Prall, P. R. Schreiner *J. Org. Chem.* **2001**, 66, 1742-1746.

W. Pitsch, M. Klein, M. Zabel, B. König *J. Org. Chem.* **2002**, 67, 6805-6807.



## Lebenslauf

Name: **Michael Erich Klein**  
Privatadresse: Lukasweg 6, 93053 Regensburg  
Familienstand: ledig  
Geburtstag, -ort: 01.09.1971, Stade

### Schul Ausbildung

09.78 – 07.82 Grundschole am Burggraben in Stade  
09.82 – 07.84 Orientierungsstufe Hohenwedel in Stade  
09.84 – 05.91 Vincent-Lübeck-Gymnasium in Stade  
05.91 Abiturprüfung (2.0)

### Wehrdienst

07.91 – 09.92 Von-Göben Kaserne in Stade

### Hochschulausbildung

10.92 – 02.98 Chemiestudium an der TU-Braunschweig  
08.94 Diplomvorprüfung  
09.94 – 08.95 Integriertes Auslandsstudium an der University of Utah, USA  
05.97 – 02.98 Diplomarbeit „Synthese funktionalisierter 1,4,7,10-Tetraazacyclododecane und Versuche zu ihrer Verknüpfung an löslichen Polymerträgern“ im Arbeitskreis von Priv. Doz. Dr. B. König  
02.98 Diplom Chemie (sehr gut)

## **Promotion**

03.98 – 09.99	Beginn der Promotion am Institut für Organische Chemie an der TU Braunschweig im Arbeitskreis von Priv. Doz. Dr. B. König
10.99 – 07.03	Fortsetzung der Promotion am Institut für Organische Chemie an der Universität Regensburg im Arbeitskreis von Prof. Dr. B. König, Fachgebiet: Cyclische und acyclische Endiine
01.03	Forschungsaufenthalt an der Universität Kaiserslautern im Arbeitskreis von Priv. Doz. Dr. B. Witulski
04.02 – 06.03	Assoziiertes Mitglied im Graduierten Kolleg Molecular Recognition – Ligand - Receptor - Interactions
06.03	Promotionsprüfung (sehr gut)

## **Kenntnisse und weitere Aktivitäten**

EDV:	MS-DOS, Windows 95/98/2000/XP, MS Word, MS Excel, Origin 6.0, Win NMR
Fremdsprachen:	Englisch (sehr gut in Wort und Schrift), Schwedisch (Grundkenntnisse)
weitere Aktivitäten:	seit 1986 Mitglied der Freiwilligen Feuerwehr Stade, Gründung der Unihockeygruppe am Sportzentrum der Universität Regensburg
Hobbys:	Volleyball, Fußball, Skifahren, Unihockey, Lesen, Schachspielen, Basketball, Halbmarathon laufen